

Preliminary communication

Reaction de Reformatsky diastéréospécifique sur un aldéhyde arène chrome tricarbonyle chiral

Jacques Brocard*, Lydie Pelinski et Jacques Lebibi

*Laboratoire de Synthèse Organique - Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres Artois -
59655 Villeneuve d'Ascq Cédex (France)*

(Reçu le 12 juin 1987)

Abstract

Complete (100%) asymmetric induction is achieved during addition of 2-bromoesters or 2-bromonitriles on *ortho*-methoxybenzaldehyde tricarbonylchromium.

L'asymétrie introduite par incorporation du groupement $\text{Cr}(\text{CO})_3$ sur des arènes *ortho* disubstitués provoque, une diastéréo ou énantiosélectivité lors de la formation d'un nouveau centre chiral sur l'un des substituants. Ainsi la réduction de dérivés carbonyles benchrotréniques *ortho* substitués a été étudiée par plusieurs auteurs. Les réactifs utilisés sont les organomagnésiens [1,2], les hydrures métalliques [1–3], les alkyl et perfluoroalkyl lithiums [3,4], les perfluoroalkyl zinciques [5]. Plus récemment des réactifs portant des groupements fonctionnels, nitroalcane [6] triméthyl silyl nitrile [7] et réactifs de Darzens [8], ont été utilisés.

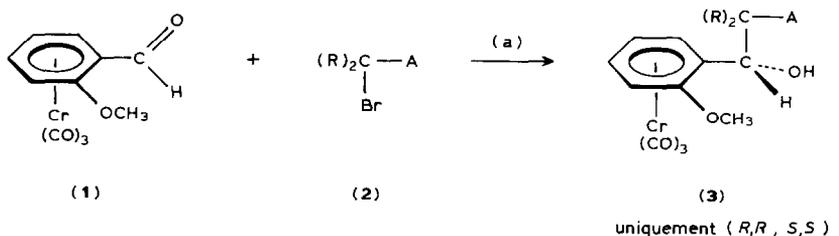
Nous décrivons ici les premiers résultats d'une nouvelle condensation de l'*ortho*-méthoxybenzaldéhyde chrome tricarbonyle (1) avec des réactifs fonctionnalisés. Les réactifs de Reformatsky issus d'esters et de nitriles α bromés en présence de zinc, conduisent à des alcools benzyliques chromes tricarbonyles (3) avec des rendements importants Schéma 1.

Au cours de cette réaction la formation de la nouvelle liaison carbone-carbone subit une induction importante. En effet, on constate la formation spécifique d'un des deux diastéréoisomères.

La configuration relative du diastéréoisomère obtenu et l'absence de l'autre sont établies par comparaison avec un échantillon des deux diastéréoisomères préparés par complexation directe de l'alcool benzylique (4) (Schéma 2).

Les résultats rassemblés dans le Tableau 1 sont analogues à ceux obtenus lors de la complexation des *ortho*-méthoxyphényl alkyl carbinols [9]. La diastéréosélectivité croît avec l'encombrement stérique au voisinage de la fonction alcool.

Lorsque la proportion de diastéréoisomère (*RS/SR*) est faible (3'd) ce dernier est préparé par isomérisation du complexe (*RR/SS*) en milieu acide [9].



(un seul énantiomère représenté)

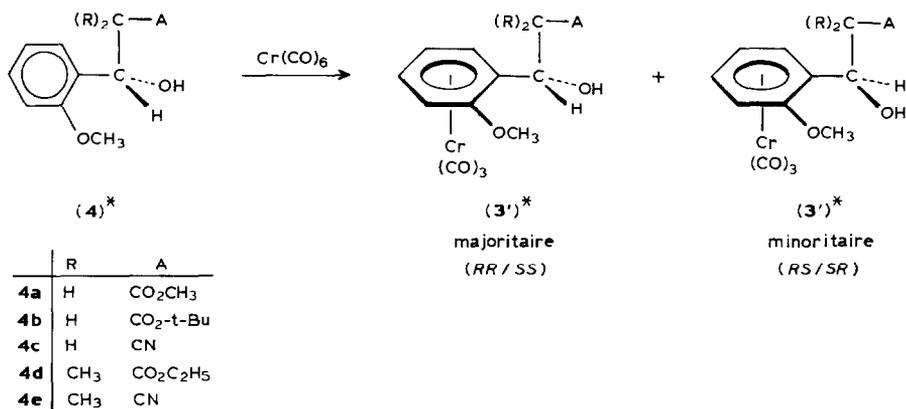
(un seul énantiomère représenté)

	R	A		R	A	Rendement en produit purifié (%)
2a	H	CO ₂ CH ₃	3a	H	CO ₂ CH ₃	70
2b	H	CO ₂ -t-Bu	3b	H	CO ₂ -t-Bu	70
2c	H	CN	3c	H	CN	80
2d	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	3d	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	77
2e	CH ₃	CN	3e	CH ₃	CN	80

Schéma 1. (a) *Mode opératoire*: Tous les réactifs: 10^{-3} mole d'aldéhyde **1**, $1,5 \times 10^{-3}$ mole de dérivé halogéné **2** et 3×10^{-3} atome de zinc activé sont mis en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane. Après 5 min de chauffage à reflux vif le mélange est hydrolysé par une solution de NH₄Cl. Le produit est purifié sur colonne de silice.

La comparaison des chromatogrammes HPLC des produits bruts des réactions des Schémas 1 et 2 révèle pour la réaction de Reformatsky la présence de **3**, produit majoritaire de complexation de **4**, et l'absence de **3'**. Dans les conditions d'analyse la limite de détection de **3'** est de 0.1% sauf lors de l'analyse des produits de condensation de **2a** où elle est de 0.5%.

La configuration relative (*RR/SS*) du diastéréoisomère **3** obtenu en majorité par complexation des alcools **4** a été établie [9]. L'identité entre ce complexe et celui



*Un seul énantiomère représenté

Schéma 2.

Tableau 1
Complexation des hydroxy esters 4^a

Ligand 4	Rendement ^b 3+3' (%)	Complexe 3 (RR/SS)		Complexe 3' (RS/SR)	
		Proportion ^c (%)	Fusion ^d (°C)	Proportion (%)	Fusion (°C)
4a	30 ^e	70	171	30	94
4b	62	67	102	33	174
4c	25 ^f	73	161	27	130
4d	52	93 ^g	91	7 ^g	122
4e	15 ^f	100	140	0	—

^a Conditions identiques à [9]. ^b Rendement en complexe isolé pur. ^c Proportion mesurée par HPLC et vérifiée avec les complexes isolés. ^d Point de fusion identique à celui obtenu selon le Schéma 1. ^e On obtient également par déshydratation 8% de (méthoxy-2 phényl chrome tricarbonyle)₃ propénoate de méthyle *trans*. ^f Les nitriles donnent en plus de 3 et 3' d'autres complexes qui se décomposent rapidement durant la purification. ^g Les données spectroscopiques de ces complexes sont:

*RMN*¹H (Bruker, 400 MHz) (CDCl₃):

3d (RR/SS) δ(ppm) 1.12 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.28 (3H, t, *J* 7.1 Hz), 3.74 (3H, s), 4.17 (2H, q, *J* 7.1 Hz), 5.14 (1H, s). Protons aromatiques A B C D (A en *ortho* de OCH₃): δ (ppm) A 5.02 (*J*_{AB} 6.7, *J*_{AC} 0.9 Hz); B 5.55 (*J*_{BC} 6.3, *J*_{BD} 1.3 Hz), C 4.93 (*J*_{CD} 6.3 Hz), D 5.87.

3d' (RS/SR) δ(ppm) 1.24 (6H, s), 1.27 (3H, t, *J* 7.1 Hz), 3.77 (3H, s), 4.15 (2H, q, *J* 7.1 Hz), 4.34 (1H, s). Protons aromatiques: δ(ppm) A 5.03 (*J*_{AB} 6.5, *J*_{AC} 0.9 Hz), B 5.52 (*J*_{CB} 6.3, *J*_{BD} 1.5 Hz); C 4.80 (*J*_{CD} 6.2 Hz); D 5.50. Les raies des signaux des protons B et D se recouvrant fortement, le doute a été levé par simulation.

Spectres de masse:

3d (RR/SS) *m/e* (*M*⁺ 388 ; 8.4%); 332 ; 4% (304 ; 47%) (289 ; 8%) (273 ; 6%) (252 ; 5%) (137 ; 100%).
3d' (RS/SR) *m/e* (*M*⁺ 388 ; 2.4%) (332 ; 5%) (304 ; 25%) (289 ; 5%) (273 ; 6%) (252 ; 4%) (137 ; 100%).

obtenu par réaction de Reformatsky permet d'attribuer également à ce dernier la configuration relative (RR/SS). Cette configuration est également obtenue préférentiellement par action des organomagnésiens, des organolithiens ou des organozinciques sur l'aldéhyde **1** [1–3] ou sur l'orthométhylbenzaldéhyde chrome tricarbonyle [4,5]. L'induction décrite dans ces articles est importante sans cependant être totale. La réaction des réactifs de Reformatsky sur l'orthométhoxybenzaldéhyde chrome tricarbonyle conduit avec des rendements élevés à un diastéréoisomère unique. La stabilisation du carbanion par la groupement voisin CO₂R ou CN semble être le facteur supplémentaire déterminant dont le mode d'intervention reste à préciser. L'extension de cette condensation à d'autres aldéhydes arènes chromes tricarbonyles ortho substitués est en cours.

Bibliographie

- 1 A. Meyer et R. Dabard, *J. Organomet. Chem.*, 36 (1972) C38.
- 2 J. Besancon, J. Tirouflet, A. Caro et Y. Dusausoy, *J. Organomet. Chem.*, (1973) 267.
- 3 M. Uemura, T. Kobayashi, K. Isobe, T. Minami et Y. Hayashi, *J. Org. Chem.*, (1986) 2859.
- 4 A. Solladie-Cavallo et J. Suffert, *Tetrahedron Lett.*, (1984) 1897.
- 5 A. Solladie-Cavallo, D. Farkhani, S. Fritz, T. Lazrak et J. Suffert, *Tetrahedron Lett.*, (1984) 4117.
- 6 A. Solladie-Cavallo, 189th ACS National Meeting (Miami-Florida) April–May 1985.
- 7 A. Solladie-Cavallo, G. Lapitajs, P. Buchert, A.C. Dreyfuss, F. Sanch et D. Farkhani, *EuChem Conference (Toulon France) Septembre 1986*.
- 8 C. Baldoli, P. del Buttero, E. Licandro, S. Maiorana et A. Papagni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 10 (1987) 762.
- 9 J. Brocard, J. Lebib, L. Pelinski et M. Mahmoudi, *Tetrahedron Lett.*, (1986) 6326.