

Preliminary communication

Régiosélectivité de la propargylation, par des ions carbéniums organométalliques, d'aromatiques polysubstitués; application aux dérivés du zéranol *

Michel Gruselle, Jean-Louis Rossignol, Anne Vessieres et Gérard Jaouen

*Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, UA 403, 11 Rue Pierre et Marie Curie,
75231 Paris Cedex 05 (France)*

(Reçu le 23 février 1987)

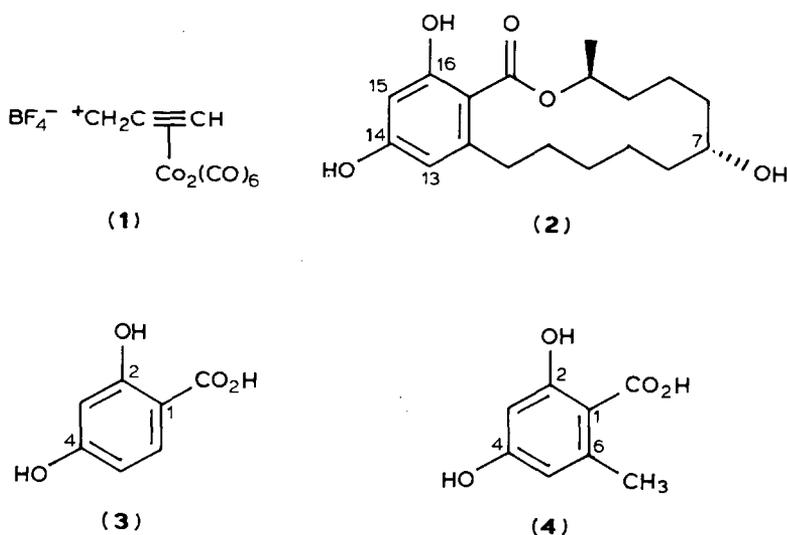
Abstract

The selective attachment of propargyl $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ groups at polysubstituted arene rings has been studied in zéranol, β -resorcylic acid and 6-methyl- β -resorcylic acid series.

Par coordination de métaux de transition à des ligands carbonyles sur des espèces d'intérêt biologique, il est possible d'engendrer, comme substitués des marqueurs radioactifs, des biosondes froides [1] dont la détection s'effectue par infrarouge à transformée de Fourier (IR-FT). Le problème initial est d'ordre essentiellement chimique, car il s'agit de modifier l'entité à étudier à l'aide de greffes stables en des sites affectant le moins possible la reconnaissance biologique. Afin d'explorer l'apport de la propargylation, par des ions carbéniums organométalliques, en ce domaine, l'étude du comportement de ces petits clusters stables **1** mais à large potentiel synthétique [2] a été entreprise.

Le substrat choisi dans cette approche est un dérivé de la zéaralénone (mycotoxine alimentaire), le zéranol **2**, substance anabolisante dont le contrôle devient un problème actuel [3] et pour lequel des anticorps spécifiques ont été obtenus [4]. Cette molécule **2** est a priori susceptible de réagir avec des agents alkylants sur le noyau aromatique selon une régiosélectivité qui reste à définir. La difficulté d'accès à **2** [5] nous a incité à sélectionner les dérivés des acides β -résorcylique **3** et 6 β -méthyl résorcylique **4** comme molécules modèles, C'est cette étude que nous présentons ici comme préalable au développement d'un nouveau test immunologique utilisant le vibreur CO comme sonde et l'infrarouge à transformée de Fourier comme outil analytique [6].

* En hommage à M. le Professeur Jean Tirouflet, pour sa contribution à la Chimie Organométallique.



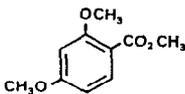
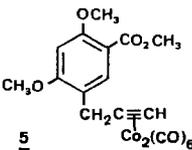
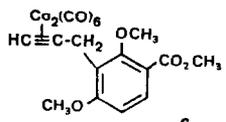
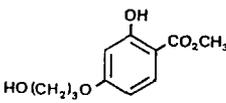
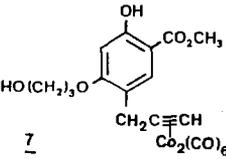
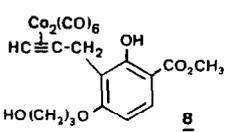
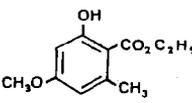
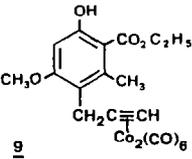
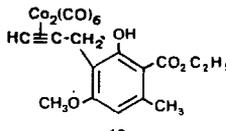
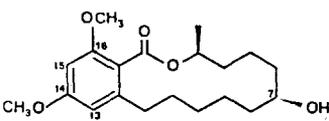
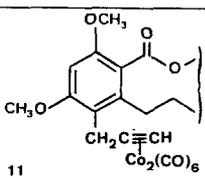
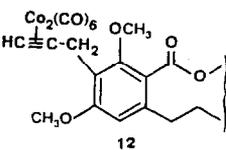
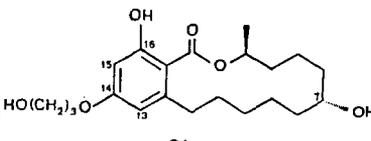
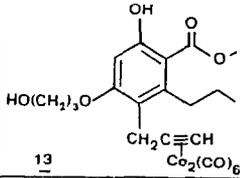
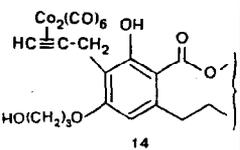
Le même protocole expérimental est utilisé dans tous les cas: le cation **1** est généré in situ à partir de l'alcool propargylique par addition de HBF_4 dans l'éther. Après formation du carbocation, on ajoute, à température ambiante, le dérivé à propargyler en solution dans le chlorure de méthylène. Au bout d'une heure la réaction est terminée. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse de NaHCO_3 froide, lavé à l'eau et séché. Après évaporation du solvant les produits sont purifiés par chromatographie sur plaque de silice. Les rendements en produits isolés varient entre 57 et 66%. Tous les solvants et toutes les solutions utilisées sont exempts d'oxygène. Les produits sont identifiés par RMN, IR, spectrographie de masse et microanalyse.

Les résultats expérimentaux sont résumés dans le Tableau 1.

Dans tous les cas pour obtenir des produits propargylés complexés stables, il a fallu protéger la fonction phénolique en **4** pour **3a**, **3b**, **4a** et **14** pour **2a**, **2b**. Nous avons déjà noté cette contrainte pour les dérivés de l'oestrone et de l'oestradiol [7] et émis l'hypothèse que le proton phénolique acide est responsable d'une réaction intramoléculaire avec le groupe propargylique complexé. Cette hypothèse se vérifie à nouveau ici. Cependant, les composés **8** et **14** sont stables, mais la fonction phénol est alors fortement engagée dans une liaison hydrogène intramoléculaire.

La régiosélectivité de la réaction de propargylation de ces noyaux aromatiques ne varie pratiquement pas avec la nature du groupe protecteur du phénol libre. C'est vrai aussi dans le cas des dérivés de l'oestrone [7] où la répartition est égale sur les deux sommets *ortho*. Par contre, les variations sont notables suivant que la fonction phénol liée est modifiée ou laissée en l'état. Dans ce dernier cas les résultats sont à rapprocher de ceux obtenus avec l'oestrone nonobstant une légère préférence de l'attaque pour le carbone situé entre les deux fonctions à oxygènes directement liés à l'arène. Ce résultat est voisin de celui obtenu dans les réactions de formylation de diphénols [8]. Dans le cas où les deux fonctions phénols sont protégées, une seule position *ortho* est propargylée. L'encombrement stérique du carbone 3 pour **3a** et 15

Tableau 1
 Résultats

Produit de départ	Rdt %	Rapports relatifs en % de produits propargylés complexes obtenus	
 CH_3O CO_2CH_3 CH_3O <u>3a</u>		 OCH_3 CO_2CH_3 CH_3O $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ <u>5</u>	 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ OCH_3 CO_2CH_3 $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ CH_3O CH_3O <u>6</u>
	57	100	0
 OH CO_2CH_3 $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ <u>3b</u>		 OH CO_2CH_3 $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ <u>7</u>	 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ OH CO_2CH_3 $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ <u>8</u>
	55	33	67
 OH $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ CH_3O CH_3 <u>4a</u>		 OH $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ CH_3O CH_3 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ <u>9</u>	 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ OH $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ CH_3O CH_3 CH_3O <u>10</u>
	59	44	56
 OCH_3 O CH_3O OH <u>2a</u>		 OCH_3 O CH_3O $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ <u>11</u>	 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ OCH_3 O $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ CH_3O O CH_3O <u>12</u>
	60	100	0
 OH O $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ OH <u>2b</u>		 OH O $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ <u>13</u>	 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ OH O $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ O $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ <u>14</u>
	66	40	60

pour **2a**, inhérent à la présence des deux groupes protecteurs, est probablement responsable de cette situation.

Ces résultats montrent qu'il est possible d'orienter et de contrôler avec des ions carbéniums organométalliques l'alkylation d'une ou deux positions sur les noyaux polysubstitués étudiés moyennant une modulation de la protection des groupes

phénols. Cette sélectivité devrait trouver son application dans les tests de reconnaissance biologiques de ces espèces.

Remerciements: Nous remercions le C.N.R.S. et l'A.N.V.A.R. pour leur aide financière, Y. Besace pour les analyses RMN et la société "International Minerals and Chemical Corporation" (Indiana) pour le zéranol.

Bibliographie et notes

- 1 G. Jaouen, A. Vessières, S. Top, A.A. Ismail and I.S. Butler, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 4778.
- 2 (a) R.F. Lockwood and K.M. Nicholas, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 4163; (b) K.M. Nicholas, M. Mulvaney and M. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 2508; (c) H.D. Hodes and K.M. Nicholas, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 4349; (d) J.E. O'Boyle and K.M. Nicholas, *ibid.*, (1980) 1595; (e) S. Padmanabhan and K.M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.*, 212 (1981) 115; (f) W.A. Smit, A.A. Schegolev, A.S. Gybin, G.S. Mikaelian and R. Caple, *Synthesis*, (1984) 887; (g) S. Top and G. Jaouen, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 78.
- 3 L'usage de cet anabolisant doit être interdit dans la CEE à partir de Janvier 1988.
- 4 D. Thouvenot, Thèse d'état, Université de Brest, 1981.
- 5 Le zéranol a été fourni par la société: International Minerals and Chemical Corporation, Terre Haute, Indiana, USA.
- 6 Brevet CNRS/ANVAR No. 87 009 14.
- 7 S. Greenfield, M. Gruselle, G. Jaouen, V. Varghese and K.M. Nicholas, *Appl. Organomet. Chem.*, accepté pour publication.
- 8 (a) T.B. Windholz and R.D. Brow, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 1647; (b) H. Gross, A. Rieche and G. Matthey, *Chem. Ber.*, 96 (1963) 308.