

DETERMINATION, A L'AIDE DE L'ISOMERIE OPTIQUE, DE LA STEREOCHIMIE CINETIQUE DANS LE CAS DE PRODUITS DIASTEREOISOMERES EN EQUILIBRE. APPLICATION AUX PRODUITS DE CYCLISATION DE L'ACIDE α -METHYL β -(PHENYL CHROME TRICARBONYLE) PROPIONIQUE.

Gérard JAUEN

Laboratoire de Chimie Organique E - U.E.R. Structure et Propriétés de la Matière

Université de Rennes - 35031 RENNES CEDEX

(Received in France 27 March 1973; received in UK for publication 3 April 1973)

Nous avons précédemment signalé (1) que, lors de la cyclisation de l'acide α -méthyl β -(phényl chrome tricarbonyle) propionique 1, l'équilibration dans le milieu réactionnel des deux cétones diastéréoisomères formées rend illusoire une analyse de stéréosélectivité ; dans le mélange thermodynamique final, le rapport des deux constituants $\frac{endo}{exo}$ est de $\frac{52}{48}$. Cette difficulté existe toutes les fois que les composés formés sont aisément épimérisables. Pour atteindre les proportions du produit cinétique, il est alors nécessaire d'utiliser des biais.

On ne possède actuellement, en série métallocénique, aucun moyen général permettant de résoudre le problème. Cependant, la question de la détermination de la stéréosélectivité cinétique se trouve fréquemment posée ; par exemple, LUCHE et KAGAN ont déjà discuté du cas de l'addition du réactif de Réformatsky sur les bases de Schiff (2). Récemment, DUBOIS et FORT ont réussi, grâce à l'étude cinétique d'une condensation aldolique diastéréogène réversible, à calculer les stéréosélectivités cinétiques et thermodynamiques (3). Dans les exemples précédents, deux carbones asymétriques se forment ou se détruisent simultanément et une solution basée sur l'emploi de la chiralité ne convient pas. Par contre, si un carbone asymétrique induit un nouvel élément de chiralité stable puis subit une réversibilité, une approche fondée sur l'utilisation de l'isomérisation optique devient possible.

Le cas de la cyclisation de l'acide 1 illustre cette nouvelle démarche. On remarque sur le schéma I que le sens d'enroulement de la chaîne latérale lors de l'approche du centre électrophile impose la position *endo* ou *exo* du méthyle, A et B respectivement. L'épimérisation n'intervient qu'ultérieurement. La solution du problème réside alors dans la connaissance et de la configuration absolue et de la pureté optique des complexes diastéréoisomères formés. Ces déterminations sont maintenant possibles grâce à la préparation de l' α -indanone chrome tricarbonyle optiquement active 4 (4).

L'acide S (+) α -méthyl β -phényl propionique a été dédoublé selon KIPPING et HUNTER (5) par recristallisations successives du sel de quinine. Son ester méthylique préparé par action du diazométhane a été soumis à l'action du chrome hexacarbonyle. Dans des conditions de condensation relativement douces, à savoir : température du bain chauffant 110°C, adjonction de 20 % d'hexane aux solvants habituels (éther dibutylique et heptane 50-50) et durée de réaction n'excédant pas trois jours, on isole 37 % d'ester, F = 73-75°C ; $(\alpha)_D^{25} = + 11,3^\circ$ (c = 1,1 CHCl₃). Par saponification, on obtient l'acide 1 optiquement pur, F = 125°C ; $(\alpha)_D^{25} = + 10,4^\circ \pm 0,6$ (c = 1,35 CHCl₃).

L'absence de racémisation au cours de ces diverses opérations a été vérifiée par dé-complexation de 1 à l'aide de la lumière (6).

L'acide S (+) (cf. schéma II) traité par l'acide polyphosphorique pendant une heure à 80°C conduit, de façon irréversible, aux deux cétones isomères *endo* 2 + 2' (52 %), $F = 111^\circ\text{C}$; $(\alpha)_D^{25} = +43,9^\circ \pm 0,8$ ($c = 6,35 \text{ CHCl}_3$) et *exo* 3 + 3' (48 %), $F = 112^\circ\text{C}$; $(\alpha)_D^{25} = +12,7^\circ \pm 0,4$ ($c = 6,62 \text{ CHCl}_3$) (7). Nous avons vérifié que, dans ces conditions opératoires, il n'y a pas d'échange intermoléculaire de $\text{Cr}(\text{CO})_3$ ni basculage intramoléculaire du ligande. Les proportions $\frac{\textit{endo}}{\textit{exo}} = \frac{52}{48}$ montrent que les cétones épimères sont à l'équilibre thermodynamique (1). L'acide 1 récupéré (26 %) a subi une racémisation partielle au cours de l'opération: $(\alpha)_D^{25} = +4,4^\circ \pm 0,1$ ($c = 8,09 \text{ CHCl}_3$) et sa pureté optique est de 42 % (valeur en bon accord de celle déduite du spectre de RMN du sel de l' α -naphtyl éthyl amine: 43 %).

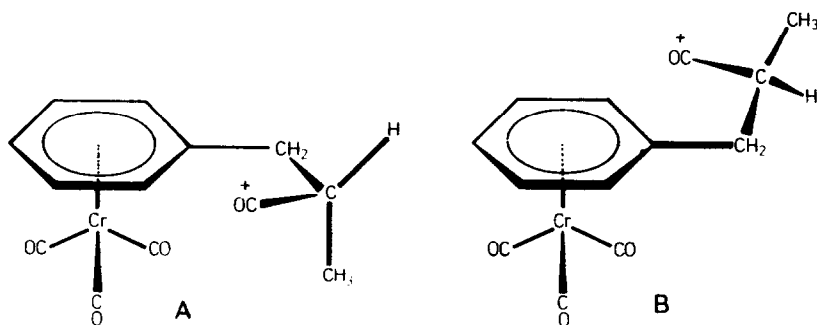
La détermination de la pureté optique et de la configuration absolue des diastéréoisomères isolés a été effectuée par corrélation chimique avec l'indanone chrome tricarbonyle dextrogyre 4 (4) selon le schéma III*. Il apparaît que l'excès énantiomérique obtenu pour chaque diastéréoisomère correspond au même sens d'enroulement, donc à la même chiralité planaire, tandis que la pureté optique P est égale à 4 % (résultat expérimental pour l'*exo*, $P = 4,2 \pm 0,2$ % et pour l'*endo*, $P = 3,9 \pm 0,5$ %). Sachant qu'à l'acide (+) méthyl-2 phényl-3 propionique précurseur il a été attribué la configuration S (8), celle-ci sera identique pour son homologue chrome tricarbonyle dextrogyre 1.

Il est donc, à ce stade, déjà possible de conclure que le produit cinétique majoritaire issu de la cyclisation de l'acide 1 correspond à un état de transition B (schéma I) tel que le méthyle se place en *trans* du greffon, l'équilibration ultérieure ne remettant plus en cause la chiralité planaire.

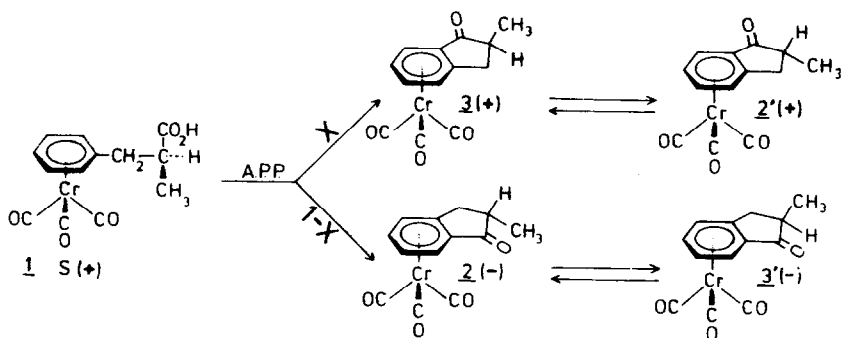
Reste à préciser le taux de stéréosélectivité dans le mélange cinétique 3 + 2. Nous appellerons X et 1-X les quantités de diastéréoisomères cinétiques 3 et 2 optiquement purs. Les équilibres d'épimérisation (schéma II) ont pour conséquence d'abaisser la pureté optique des diastéréoisomères initialement formés. Nous allons montrer que, moyennant la condition d'être bien à l'équilibre, il est facile d'atteindre X grâce à la mesure de la pureté des diastéréoisomères *endo* et *exo* isolés.

Soit P la pureté optique de l'isomère *exo*: $P = \frac{(3)-(3')}{(3)+(3')}$. Si ρ est le pourcentage de transformation de 3 après établissement de l'équilibre, on a $(3) = X(1-\rho)$ ($2'$) = ρX et pour raison de symétrie $(2) = (1-X)\rho$, $(3') = (1-X)(1-\rho)$. On obtient donc $P = 2X-1$. On trouve que la pureté optique de l'isomère *endo* doit aussi être égale à $2X-1$, ce qui est conforme aux expériences.

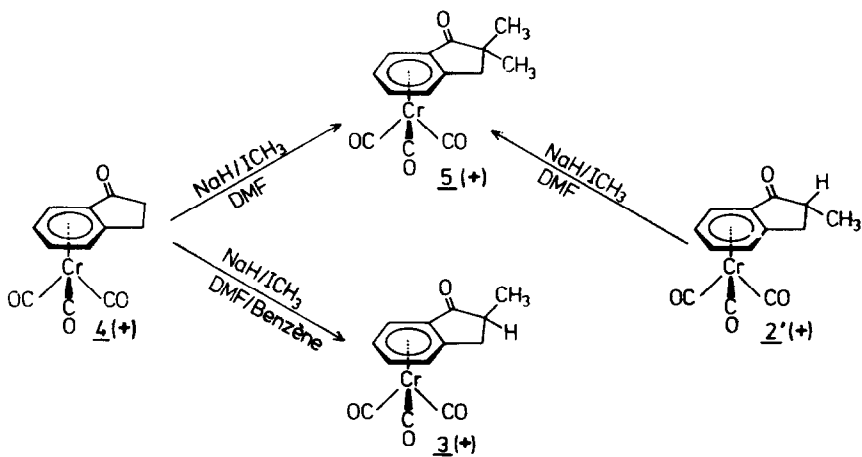
Il y a lieu d'introduire un terme correctif dans P, afin de tenir compte de la racémisation observée dans l'acide 1. En première approximation nous considérons que celle-ci, dans le domaine considéré, est sensiblement linéaire en fonction du temps. On peut en tout cas vérifier qu'il en est ainsi pour la formation de cétone quand le chauffage n'excède pas une heure. Compte tenu de cette remarque, la pureté optique réelle des composés obtenus devrait être de l'ordre de 6 %. Diverses expériences de durées variables (pureté optique de l'acide récupéré



- SCHEMA I -



- SCHEMA II -



- SCHEMA III -

oscillant entre 54 % et 31 %) conduisent à la même valeur corrigée de la pureté optique des cétones diastéréoisomères. Nous avons alors $0,06 = 2X-1$ et $X = 0,53 \pm 0,02$.

Un méthyle en α introduit donc une très faible stéréosélectivité (comparer avec un méthyle en β : rapport des diastéréoisomères $\frac{endo}{exo} = \frac{36}{64}$ (1b)). Mais le produit cinétique est composé de telle manière que le sens d'enroulement préférentiel (53 %) confère au méthyle une position *exo* alors que dans le produit thermodynamique cet isomère est minoritaire (48 %).

La même réaction appliquée à d'autres complexes possédant des groupes alcoyles plus volumineux qu'un méthyle doit se traduire par une élévation des taux de stéréosélectivité. Ajoutons que le succès de la préparation de l' α -tétralone chrome tricarbonyle optiquement active (4) autorise d'autres prolongements immédiats à l'approche décrite ici ; mais dont le domaine d'application n'est pas limité à la série concernée (9).

Nous remercions Monsieur le Professeur KAGAN et son équipe pour d'intéressantes discussions.

Ce travail entre dans le cadre de l'A.T.P. n° 107.

BIBLIOGRAPHIE ET RENVOIS

- (1) ******a) G. JAOUEN et R. DABARD, C.R. Acad. Sci. Paris, 269, Série C, 713 (1969).
b) G. JAOUEN et R. DABARD, C.R. Acad. Sci. Paris, 271, Série C, 1610 (1970).
 - (2) J.L. LUCHE et H.B. KAGAN, Bull. Soc. Chim. Fr., 6, 2260 (1971).
 - (3) J.E. DUBOIS et J.F. FORT, Tetrahedron, 28, 1653 (1972).
 - (4) α -indanone chrome tricarbonyle, F = 143°C ; $(\alpha)_D^{19} = + 347^\circ$ (c = 0,874 CHCl₃).
 α -tétralone chrome tricarbonyle, F = 119°C ; $(\alpha)_D^{19} = + 924^\circ$ (c = 0,97 CHCl₃).
G. JAOUEN et A. MEYER, à paraître.
 - (5) F.S. KIPPING et A.E. HUNTER, J. Chem. Soc., 1005 (1903).
 - (6) G. JAOUEN et R. DABARD, Tetrahedron Letters, 1015 (1971).
 - (7) Tous les nouveaux composés figurant ici possèdent une analyse convenable.
 - (8) M.B. WATSON et G.W. YOUNGSON, J. Chem. Soc. (C) 258 (1968).
 - (9) L'exemple, tiré de la littérature (10), des ferrocénocyclohexénones homopontées α -méthylées en est une illustration. Sachant que l'isomère monométhylé en *exo* issu de la cyclisation de l'acide β -ferrocénoyl α -méthyl propionique optiquement actif a une pureté optique de 100 %, on trouve, par application de notre calcul, un contrôle cinétique de stéréosélectivité de $X = 1$ tandis que, dans le mélange thermodynamique, ce composé existe à 70 % environ. Nous confirmons ainsi les remarques initiales de GAUTHERON et DABARD (10a).
 - (10a) B. GAUTHERON et R. DABARD, Bull. Soc. Chim. Fr., 3370 (1968).
b) B. GAUTHERON et R. BROUSSIER, Bull. Soc. Chim. Fr., 3636 (1971).
c) B. GAUTHERON, Communication personnelle de la pureté optique des tétralones du ferrocène.
- *** Lors du passage 4 \rightarrow 3 l'attaque électrophile est stéréospécifique en *exo*. On ne met pas 2' en évidence bien que le milieu soit basique cependant son existence transitoire est prouvée car on isole 5 à côté de 3.
- **** Une inversion des points de fusion (115°C et 116°C) rend erroné le 3e paragraphe de la 3e page dans la référence (1a). Il faut lire cétone *exo* (45 %) F = 116°C (RMN : $\tau_{CH_3} = 8,74$ ppm).