

CONDENSATION DU BENZENE SUR L'HYDROXY-2 PENTANOLIDE-4

par Daniel Plusquellec et Michel Kerfanto

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes
Avenue du Général Leclerc - 35000 RENNES-Beaulieu (France)

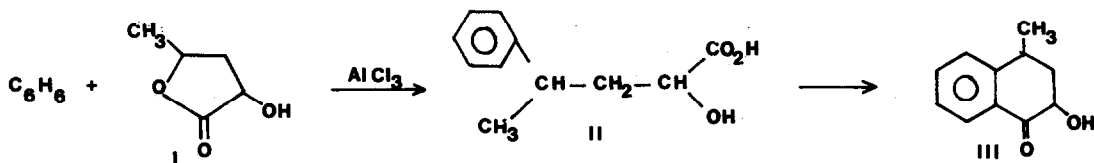
(Received in France 5 March 1974; received in UK for publication 8 March 1974)

De nombreux travaux ont été consacrés à l'action d'arènes sur des γ -lactones, essentiellement dans le but de synthétiser des acides aryl-4 butanoïques. Peu d'entr'eux concernent les γ -lactones 2,4-disubstituées ; celles-ci présentent l'avantage de posséder deux centres d'asymétrie dont l'un est le carbone réactif. La comparaison de la configuration des produits formés avec celle des lactones de départ doit donc nous permettre d'éclaircir le mécanisme réactionnel.

Dans un travail précédent⁽¹⁾, nous avons étudié l'action de carbures aromatiques sur le phényl-4 hydroxy-2 ou morpholino-2 butanolide-4. Les méthodes analytiques classiques ne nous ont pas permis de mettre en évidence la présence de diastéréoisomères des acides, probablement à cause de la faible dissymétrie provoquée par un phényle et un aryle sur le même carbone.

Pour tenter d'éclaircir ce problème, nous avons choisi comme produit de départ l'hydroxy-2 pentanolide-4 (I). Celui-ci a été préparé selon la méthode de DAREMON et COLL.⁽²⁾ et se présente sous forme d'un mélange de diastéréo-isomères (I_A : 60 % et I_B : 40 %), que nous avons réussi à séparer par chromatographie en phase vapeur préparative. Les configurations cis (2R, 4S et 2S, 4R) pour I_A et trans (2R, 4R et 2S, 4S) pour I_B ont été attribuées à partir des spectres de R.M.N.^(2,3)

Les condensations de benzène, soit sur le mélange réactionnel de lactones, soit sur chaque isomère séparément ont été réalisées en présence de $AlCl_3$ comme catalyseur. Le schéma de principe de la réaction est le suivant :



L'acide phényl-4 hydroxy-2 valérique II est obtenu avec un rendement de 80 % au bout de 3 heures à reflux dans le sulfure de carbone. Par contre, la réaction de cyclisation nécessite des quantités importantes de catalyseur et une température plus élevée.

La phase acide est en fait constituée dans tous les cas (tableau I) par un mélange de diastéréoisomères II_A et II_B dont l'identification et l'analyse quantitative ont été faites par R.M.N. Ceci permet de conclure que la réaction de condensation se fait avec racémisation partielle.

TABLEAU I

Condensation du benzène sur I

| Lactone de départ | Nature des acides recueillis |
|---|---|
| I _A (60 %) + I _B (40 %) | II _A (50 %) + II _B (50 %) |
| I _A (pur à 92 %) | II _A (65 %) + II _B (35 %) |
| I _B (pur à 96 %) | II _A (33 %) + II _B (67 %) |

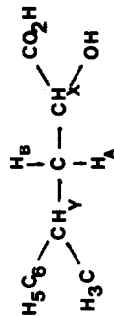
Une étude plus approfondie du mécanisme nécessite la connaissance de la configuration des acides II_A et II_B ; or cette étude est très difficile dans le cas de composés comportant deux sites asymétriques séparés par un méthylène, et ne peut être réalisée, sauf cas particuliers, qu'à partir des composés cyclisés correspondants. Les composés II_A et II_B placés dans le benzène à reflux en présence de AlCl₃ conduisent respectivement aux cétones III_A et III_B qui sont de configuration cis ou trans suivant la position relative des deux substituants par rapport au plan moyen du cycle.

D'après les stéréomodèles de Dreiding, il apparaît clairement que la forme cis existe dans la seule conformation diéquatoriale du fait des interactions stériques. Des calculs d'énergie de répulsion entre un CH₃ et un OH dans le méthyl-3 cyclohexanol montrent d'ailleurs que la forme diaxiale est interdite⁽⁵⁾. Les données R.M.N. relatives aux cétones libres, rassemblées dans le tableau II, viennent confirmer ce résultat. D'après les constantes de couplage on se trouverait en présence d'un conformère nettement privilégié pour le composé III_B, alors que dans III_A, les valeurs plus moyennes de J laissent prévoir l'existence des deux formes. De plus, dans III_B, l'un des protons méthyléniques est sensiblement déblindé par l'effet paramagnétique du carbonyle et du cycle aromatique, l'autre étant fortement blindé ; ces deux protons résonnent par contre à des champs très voisins dans III_A. Il en résulte que ce dernier, mélange de deux conformères en équilibre rapide, ne peut être que de configuration trans et III_B est l'isomère cis.

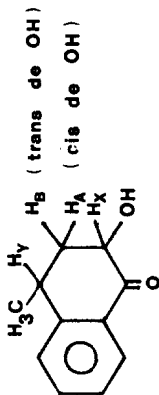
L'action de Eu(fod)₃ sur ces deux cétones permet d'aborder le problème avec plus de sûreté. On sait en effet que les chélates d'Europium complexent facilement les groupes à caractère basique et sont capables d'induire des déplacements chimiques d'autant plus importants que les protons sont plus proches de l'atome d'Europium⁽⁴⁾. Nos résultats (tableau II) montrent que l'adduit se forme au niveau du OH et permettent d'attribuer sans ambiguïté les signaux aux protons méthyléniques correspondants ; de plus, les deux stéréoisomères se différencient nettement par les déplacements chimiques induits des protons Y et méthyliques, ces derniers subissant naturellement les effets les plus faibles. En admettant logiquement que les conformations ne sont pas affectées par la complexation, on peut attribuer la configuration cis (2R, 4S et 2S, 4R) à l'isomère III_B pour lequel on trouve un $\Delta\delta_{\text{CH}_3}$ faible et un $\Delta\delta_{\text{Y}}$ fort. Le composé III_A ($\Delta\delta_{\text{CH}_3}$ fort et $\Delta\delta_{\text{Y}}$ faible) est comme attendu de configuration trans (2R, 4R et 2S, 4S). L'acide

TABLEAU II

CONSTANTES PHYSIQUES ET DONNEES R.M.N.* DES ACIDES ET TETRALONES



II



III

| | F ou E _b (°C) | Solvant de recristal- lisation | δ en 10 ⁻⁶ /T.M.S. (solutions molaires dans CDCl ₃) | | | | J(hertz) | Configuration |
|------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|------------------|------------------|------------------------------|--|---------------|
| | | | X | Y | A | B | | |
| II _A | 95 | CCl ₄ | 4,20 | 3,10 | | CH ₃ 1,34 | 2R, 4R et 2S, 4S | |
| II _B | 60 | CCl ₄ | 3,78 | 3,11 | | 1,28 | 2R, 4S et 2S, 4R | |
| III _A | 107-8/0,1 | | 4,73 (6,24)** | 3,35 (1,72)** | 2,34 (4,60)** | 1,50 (4,16)** (1,34)** | J _{AX} = 13 J _{BX} = 6 J _{AY} = 3,75 J _{BY} = 7,5 J _{AB} = 12,6 2R, 4R et 2S, 4S (trans) | |
| III _B | 118-21/4 56 | Ether + Ether pé- trole | 4,45 (7,38)** | 3,25 (2,26)** | 1,78 (5,20)** | 1,46 (4,80)** (1,13)** | J _{AX} = 14,75 J _{BX} = 4,75 J _{AY} = 11 J _{BY} = 3,50 J _{AB} = 12,5 2R, 4S et 2S, 4R (cis) | |

* spectres réalisés à 100 Mhz à l'aide d'un appareil JEOL MH 100

** les valeurs entre parenthèses représentent les déplacements chimiques induits pour Co/So = 0,50

II_A conduisant, sans altération des centres d'asymétrie, à la tétralone III_A, est donc de configuration 2R, 4R et 2S, 4S, alors que la lactone I_A qui produit ce même acide est 2R, 4S et 2S, 4R.

Le même raisonnement appliqué à la série B montre que l'acide II_B provenant de la lactone I_B (2R, 4R et 2S, 4S) est de configuration 2R, 4S et 2S, 4R.

Notre étude montre donc clairement que la condensation du benzène sur l'hydroxy-2 pentanolide-4 se fait avec prépondérance d'inversion de la configuration du carbone réactif. On peut à partir de là imaginer plusieurs types de mécanismes ; mais l'hypothèse actuellement la plus satisfaisante semble être celle du passage par un zwitterion⁽⁶⁾.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - D. PLUSQUELLEC, M. KERFANTO et F. VENIEN, C.R. Acad. Sci. Paris, 273 C, 839, (1971).
- 2 - C. DAREMONT, R. RAMBAUD et M. VERNIETTE, C.R. Acad. Sci. Paris, 273 C, 1273, (1971).
- 3 - D. PLUSQUELLEC et F. VENIEN, C.R. Acad. Sci. Paris, 277 C, 715, (1973).
- 4 - F. LEFEVRE et M.L. MARTIN, Org. Magn. Res., 4, 737, (1972).
- 5 - E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON, Conformational Analysis, p. 52. Interscience Publishers, New York, (1965).
- 6 - J.I. BRAUMAN et A.J. PANDELL, J. Amer. Chem. Soc., 89, 5421, (1967).