

SOLUBILITE ET DIASTERESELECTIVITE

J. BERLAN*, J. BESACE, E. STEPHAN, P. CRESSON

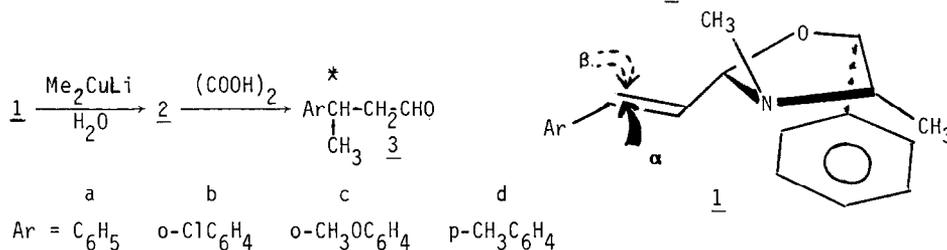
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris

11 rue Pierre et Marie Curie - Paris Cedex 5, FRANCE

Summary : Organometallics can react with a substrate in the solid state. This can deeply influence the diastereoface selectivity of a reaction.

La majeure partie des réactions organiques se déroule en phase homogène (gazeuse ou liquide), rarement au niveau d'une phase solide constituant le substrat (1). Nous montrons ici qu'il est possible de modifier la stéréochimie de deux réactions d'addition diastéréosélectives, suivant que le substrat est introduit à l'état solide ou en solution.

Réaction I Addition d'organocuprates aux oxazolidines insaturées 1



La stéréochimie de cette réaction a déjà été étudiée (2). L'effet de solvant est tout à fait remarquable : en milieu éther, attaque de la face si (entrée α), en milieu hexane entrée β majoritaire.

Cette inversion ne peut venir :

- ni d'une différence de structure du cuprate, liée à son insolubilité dans l'hexane ; on observe la même inversion avec un cuprate solubilisé par P Bu₃.
- ni de la présence de l'équivalent de LiI, formé avec le cuprate, soluble dans l'éther et insoluble dans l'hexane ; un cuprate exempt de sel donne à 4 % près des résultats identiques.
- ni d'une différence de conformation que 1 pourrait présenter dans l'éther et dans l'hexane, les spectres de RMN¹H (δ et J) enregistrés dans ces deux solvants étant tout à fait comparables (régions 2-3 et 4-8 ppm).

Par contre le phénomène semblerait dépendre de la solubilité de 1 dans le milieu. Lorsqu'on ajoute l'oxazolidine 1 solide (procédé A), ou en solution (procédé B) à une solu-

tion (ou suspension) de diméthyl cuprate de lithium dans l'éther (ou dans l'hexane) on obtient les résultats suivants :

Tableau I : réaction I - Aldéhydes 3:ee% d'après A ou B (a,b)

Oxazolidine	Ether		Hexane							
	<u>1a</u>		<u>1a</u>		<u>1b</u>		<u>1c</u>		<u>1d</u>	
Température °C	<u>A</u>	<u>B</u>								
- 40	29	38	85	80	82	79	85	81	47	33
0	2	11	-	-	-	-	-	-	-	-
+ 20	3	10	64	44	67	39	64	40	-	-

- (a) Les aldéhydes 3, procédés A ou B dans l'éther, ont la configuration S sauf pour l'essai à 20°C (A) où l'on obtient l'isomère R. Les composés 3, A ou B dans l'hexane, ont tous la configuration R.
- (b) Les ee sont déterminés par la mesure de $[\alpha]_D^{20}$ de 3 et par la RMN ^1H de l'oxazolidine saturée intermédiaire 2 (2). Leurs valeurs représentent la moyenne d'au moins 3 essais et sont reproductibles à $\pm 1\%$. Les rendements chimiques sont quantitatifs. Les conditions opératoires sont précisées dans (2).

On constate que :

- i) dans l'éther la stéréosélectivité diminue lorsque l'oxazolidine est ajoutée sous forme solide et s'inverse même à + 20°C.
- ii) dans l'hexane, la stéréosélectivité augmente, en particulier à + 20°C. L'oxazolidine 1d donne une faible induction. L'effet stéréoelectronique du méthyle en para (par rapport à 1a) étant probablement mineur, il est intéressant de signaler que 1d est cinq fois plus soluble dans l'hexane que ses analogues 1a-c.

Solubilité de 1a-d dans l'hexane, à - 40°C, en mg/cm³
1a : 2,3 - 1b : 1,8 - 1c : 2,1 - 1d : 12,5

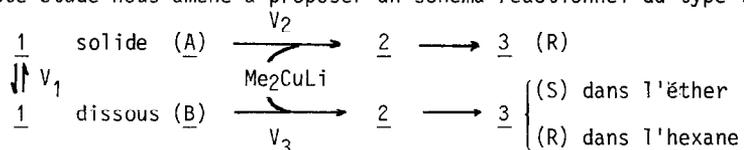
Nous avons enfin observé que :

- la réaction I se fait sensiblement à la même vitesse quel que soit le procédé A ou B utilisé : la réaction est totale en moins de 1 mn à 20°C, en 2 heures dans l'éther et 6 heures dans l'hexane à - 40°C.

- lorsqu'on ajoute 1 en solution, la dilution n'a pas d'influence notable sur la stéréosélectivité.

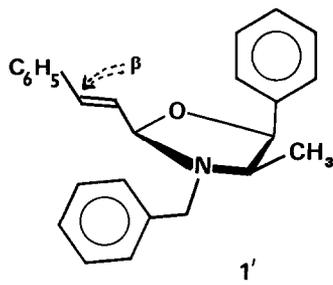
- Avec sonication, 1a solide réagit avec Me₂CuLi solide (2) et conduit quantitativement en 6 heures à 3a avec la configuration R (ee : 22 %), la température passant de 20 à 50°C.

Cette étude nous amène à proposer un schéma réactionnel du type :



La compétition des deux chemins expliquerait la baisse de stéréosélectivité dans l'éther lorsque 1 est ajoutée solide et l'inversion observée à 20°C car à cette température V_2 est supérieure à V_1 . Dans l'hexane, en solution, l'obtention de 3 R pourrait provenir d'un arrangement moléculaire de 1 voisin de celui du cristal. L'ordre étant supérieur dans le solide, il est normal que la sélectivité augmente avec le procédé A et diminue quand la solubilité de 1 croît.

Les résultats obtenus avec 1' vont à l'appui de ces remarques.

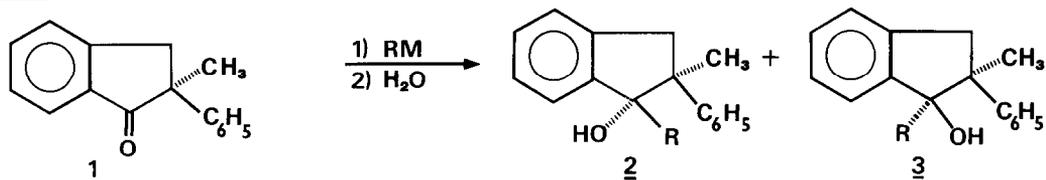


1' est obtenue (3) à partir de la (+) noréphédrine, sous forme d'un mélange non cristallisé d'épimères au niveau du C-2 de l'hétérocycle (R/S = 75/25) (4).

Ce mélange est très soluble dans l'éther et dans l'hexane. Avec Me_2CuLi nous obtenons, quel que soit le solvant, le même aldéhyde 3a de configuration S, résultant d'une entrée β de l'organométallique. Celle-ci serait due dans l'éther à l'encombrement stérique important du benzyle (3).

La grande solubilité de 1' pourrait expliquer à la fois la similitude des taux d'induction obtenus (éther 32 %, hexane 35 %) et leur valeur relativement basse.

Réaction II : Addition d'organométalliques à l'indanone 2-2-disubstituée 1



Nous avons montré récemment (5) que la stéréochimie de cette réaction dépend essentiellement de la nature de M et de la présence du noyau aromatique en 2 : 2 est majoritaire pour les magnésiens, minoritaire pour les lithiens.

Nous montrons ici que la stéréosélectivité diminue notablement lorsque la réaction II a lieu sur le substrat 1 solide.

Nous résumons dans le tableau II les résultats obtenus dans les conditions suivantes :

A : 1 et RM sont en solution dans l'éther (ordre d'addition indifférent)

B : 1 en solution saturée (pentane) est ajoutée à une suspension de RM dans du pentane (solubilité de 1 dans le pentane : 3,3 mg à 20°C)

C : 1 solide est ajoutée à une suspension de RM dans un minimum de pentane (1 cm³ pour 0,5 m Mol. de 1 et 1 m Mol. de RM)

D : 1 et RM sont mélangés à l'état solide et traités par sonication (18 heures à 20°C) (on entend par RM solide la poudre blanche obtenue par évaporation sous vide, 10⁻⁶ Torr 20°C, d'une solution étherée de l'organométallique).

Tableau II : Réaction II : 2 % - 3 %

Procédés	A	B	C	D
RM				
LiCH ₃	15 - 85	34 - 66	44 - 56	47 - 53
CH ₃ MgBr	78 - 22	72 - 28	55 - 45	54 - 46

- Dans les conditions A, B, C la réaction est complète en 10 mn à 20°C.
- Pour les procédés A et B la dilution n'a pas d'influence notable (comme dans la réaction I)
- A l'état solide, selon D, il y a 20 % de réaction avec LiCH₃ et 30 % avec CH₃MgBr.

On constate que la stéréosélectivité devient donc pratiquement nulle lorsque le substrat réagit à l'état solide (C et D). Nous avons insisté (5) sur le rôle stéréodirecteur marqué du noyau phényle dans cette réaction, par l'établissement d'une complexation π arène-métal. Celle-ci ne peut s'exercer à l'état solide et une orientation alternée du méthyle et du phényle doit réduire statistiquement la sélectivité à zéro. Si cette explication paraît satisfaisante pour la réaction II, la justification des résultats obtenus dans l'exemple I nécessite sans doute une étude cristallographique.

Ces deux exemples montrent que l'homogénéité d'un milieu réactionnel peut constituer un paramètre important de la stéréosélectivité de certaines réactions. En particulier, à basse température, il est nécessaire de tenir compte d'une solubilité quelquefois très réduite des substrats et (ou) des réactifs dans l'interprétation des résultats.

Les réactions peuvent en effet s'effectuer, au moins partiellement, au niveau d'une phase cristalline dont la structure est en relation avec la réactivité ainsi qu'avec la nature des produits obtenus (6).

Références

- (1) R. Lamartine, R. Perrin, J. Vicens, L'Actualité Chimique, 7 (octobre 1984).
G. Bram, E. d'Incan, A. Loupy, Nouv. J. Chim. 6, 573 (1982) et réf. citées.
G.H. Posner, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 487, 1978.
- (2) J. Berlan, Y. Besace, D. Prat, G. Pourcelot, J. Organometal. Chem. 264, 399 (1984).
- (3) P. Mangeney, A. Alexakis, J.F. Normant, Tetrahedron 40, 1803 (1984).
- (4) La stéréochimie de la réaction I semble peu sensible à la configuration du C-2.
J. Berlan et coll. Résultats non publiés.
- (5) J. Berlan, Y. Besace, P. Auvray, P. Cresson, Tetrahedron, sous presse.
- (6) G.M. Schmidt, Pure Appl. Chem. 27, 651 (1971).
M.D. Cohen Angew. Chem. Ind. Ed. Engl. 14, 386 (1975).

(Received in France 4 August 1985)