

DIASTÉREOSELECTIVITE DANS LA REACTION DES ORGANOMAGNESIENS  
SUR LE TETRAHYDROFURFURAL ET SON GEM-DIACÉTATE EN PRESENCE  
DE HMPT. ACCES AUX DIOLS-1,2 ERYTHRO.

R. Amouroux, S. Ejjiyar et M. Chastrette

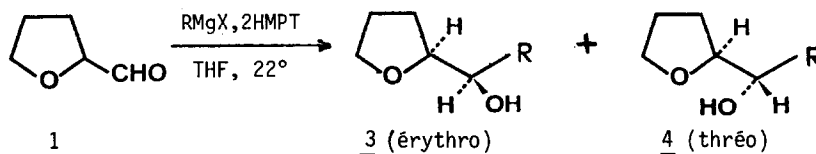
Laboratoire de Chimie Organique Physique, associé au C.N.R.S.  
Université Claude Bernard, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918  
F - 69622 VILLEURBANNE, France

Summary : Grignard Reagents - HMPT complexes have been found to be highly stereoselective reagents for the addition to tetrahydrofurfural and for the substitution of an acetoxy group in tetrahydrofurfural gem-diacetate. In both cases, a high erythro/threo ratio was obtained.

La formation diastéréosélective de diols-1,2 ou 1,3 est une réaction importante en synthèse organique puisque ce type de structure existe dans de nombreux produits naturels. Ils sont généralement obtenus par addition d'organométalliques sur des alkoxyaldéhydes ou alcoxycétones et beaucoup d'efforts ont été fournis pour contrôler la stéréochimie de ces réactions<sup>1</sup>.

Nous avons montré récemment<sup>2</sup> que des diols-1,2 peuvent être obtenus par ouverture du cycle des alcools tétrahydrofurfuryliques avec  $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NaI}$ . Nous avons donc cherché à obtenir les alcools 3 et 4 de manière stéréosélective par une addition de magnésiens sur le tétrahydrofurfural 1 (schéma 1)<sup>3</sup>. Nous montrons ici que cette réaction se fait avec un degré élevé de diastéréosélectivité lorsqu'on opère dans le THF en présence de HMPT. D'autre part, dans les mêmes conditions, le gem-diacétate de tétrahydrofurfural 2 conduit de manière très stéréosélective aux acétates d'alcools tétrahydrofurfuryliques 5 et 6 et aux alcools correspondants 3 et 4 (schéma 2). Puisque dans les deux cas l'isomère érythro est très majoritaire ces réactions, associées à l'ouverture du cycle THF par  $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NaI}$ , constituent une méthode de synthèse stéréosélective de diols-1,2 érythro.

Schéma 1

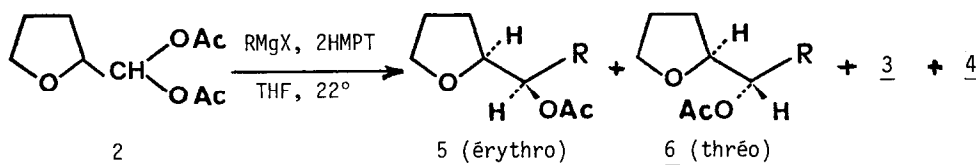


Nous avons fait réagir des organomagnésiens sur le tétrahydrofurfural 1 en l'ab-

sence et en présence de HMPT (tableau). En l'absence de HMPT, l'isomère thréo est toujours majoritaire, mais la stéréosélectivité est faible. En revanche, en présence de HMPT, la stéréochimie de la réaction est inversée. Dans le premier cas la formation d'un chélate<sup>1</sup> entre l'atome de magnésium et les deux oxygènes de l'aldéhyde suivie de l'attaque du nucléophile sur le côté le moins encombré permet de rendre compte de la prédominance de l'isomère thréo (figure 1, modèle A). Dans le deuxième cas le rôle de HMPT est d'empêcher la formation du chélate à cause de sa tendance à complexer fortement le magnésien. Dans ce cas, la formation de l'isomère érythro incite à prendre en considération le modèle non-chélaté dipolaire proposé dans des cas analogues<sup>1e, 1g</sup> (figure 1, modèle B).

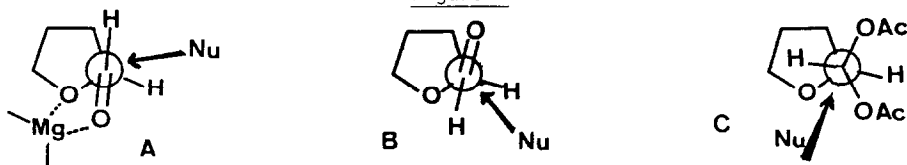
La réaction des magnésiens sur le gem-diacétate 2 en présence de HMPT constitue un cas de différenciation stéréochimique très intéressant (schéma 2).

Schéma 2



En l'absence de HMPT, les magnésiens s'additionnent sur l'une des fonctions esters du gem-diacétate de tétrahydrofurfural 2 en libérant in situ le tétrahydrofurfural qui réagit à son tour pour donner les alcools 3 et 4 dans des proportions voisines de celles que l'on obtient directement à partir de l'aldéhyde. En présence de HMPT la réaction prépondérante est la réaction de substitution d'un groupe acétoxy du gem-diacétate par le magnésien<sup>4</sup>. Cette réaction montre une étonnante stéréosélection puisque l'isomère érythro 5 est obtenu presque exclusivement (tableau). Nous pensons que cette stéréosélectivité résulte de l'attaque du magnésien en anti par rapport au groupe partant acétoxy dans la conformation privilégiée représentée sur la (figure 1, modèle C). L'obtention de l'isomère érythro montre que l'attaque du magnésien se fait de préférence du côté de l'oxygène du cycle.

Figure 1



À côté des acétates, le milieu réactionnel contient également les alcools 3 et 4 en quantités variables selon l'encombrement du magnésien. Ceux-ci peuvent provenir d'une addition du magnésien sur l'une des fonctions esters de 2 puis sur l'aldéhyde 1 intermédiaire comme c'est le cas en l'absence de HMPT. La proportion des isomères 3 et 4 (tableau), voisine de celle qu'on obtient avec l'aldéhyde en présence de HMPT (sauf pour  $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ ), est en accord avec ce processus. Une deuxième possibilité est la formation de ces alcools par addition du magnésien sur les acétates 5 et 6 obtenus dans la réaction de substitution. On pourrait pen-

tableau : Réactions des magnésiens sur le tétrahydrofurfural 1 et sur le gem-diacétate 2 dans le THF à température ambiante.

Substrat	Réactifs (éq).	<u>3+4</u> : <u>5+6</u>	alcools	acétates	temps (h)	Rend. <sup>c</sup> global %
			<u>3</u> : <u>4</u> <sup>a</sup> (E:T)	<u>5</u> : <u>6</u> <sup>a</sup> (E:T)		
<u>1</u>	EtMgBr (1,5)	-	48 : 52	-	2	71
	EtMgBr, 2HMPT (3)	-	87 : 13	-	6	86
	BuMgBr (1,5)	-	43 : 57	-	2	71
	BuMgBr, 2HMPT (3)	-	90 : 10	-	6	81
	iPrMgBr (1,5)	-	29 : 71	-	2	48
	iPrMgBr, 2HMPT (3)	-	100 : 0	-	6	57
	ØMgBr (1,5)	-	30 : 70 <sup>b</sup>	-	2	73
	ØMgBr, 2HMPT (3)	-	68 : 32 <sup>b</sup>	-	6	64
<u>2</u>	EtMgBr, 2HMPT (1,8)	33 : 67	88 : 12	98 : 2	6	80
	nBuMgBr, 2HMPT (1,8)	27 : 73	86 : 14	97 : 3	7	78
	iPrMgBr, 2HMPT (1,8)	9 : 91	100 : 0	100 : 0	7	56
	ØMgBr, 2HMPT (1,8)	32 : 68	2 : 98 <sup>b</sup>	60 : 40 <sup>b</sup>	9	63

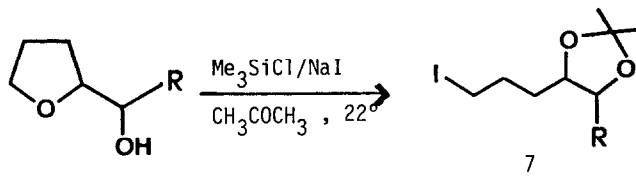
- a) Rapports déterminés par CPV (colonne 10 % Carbowax + 7 % Apiezon). Les temps de rétention pour les alcools sont tels que  $t_R$  thréo <  $t_R$  érythro et pour les acétates  $t_R$  érythro <  $t_R$  thréo.
- b) Déterminés par RMN <sup>1</sup>H.
- c) Rendements en produits isolés après séparation sur colonne de silice (éther-éther de pétrole).

ser que par cette voie la composition isomérique des alcools devraient être la même que celle des acétates. Or il n'en est rien, mais ceci ne constitue pas un argument contre ce deuxième mécanisme. En effet, nous avons constaté que, dans nos conditions opératoires, le magnésien réagit avec des vitesses différentes sur les deux acétates isomères : au cours de la réaction sur un mélange de 5 et 6 (R = nBu) le rapport érythro/thréo des acétates augmente tandis que les alcools formés sont plus riches en isomère thréo que l'acétate de départ. Le cas de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>MgBr milite en faveur du deuxième mécanisme, puisqu'il ne donne pas du tout la même proportion d'alcools isomères avec l'aldéhyde d'une part et avec le diacétate d'autre part. Cependant, dans le cas des magnésiens aliphatiques, nous ne pouvons pas exclure complètement le mécanisme passant par la libération in situ de l'aldéhyde après addition sur le diacétate.

Nous avons attribué les configurations érythro et thréo des alcools 3 et 4 (R=Et, iPr, nBu) par l'étude RMN <sup>1</sup>H des produits d'ouverture par Me<sub>3</sub>SiCl/NaI dans l'acétone (schéma 3) Les acétates 5 et 6 ont été saponifiés en alcools avant la réaction d'ouverture. Les iodoacé-

tals 7 érythro et thréo obtenus se distinguent par les déplacements chimiques des protons CHO plus déblindés pour l'érythro que pour le thréo. De plus les méthyles du cycle dioxolan-

Schéma 3



ne de 7 donnent un seul singulet pour le thréo et deux singulets pour l'érythro. Ces corrélations ont été établies précédemment par transformation de l'acétal 7 (R = Et) érythro en endobrévicomine et de son isomère thréo en exobrévicomine<sup>2</sup>. Dans le cas où R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> l'attribution des configurations a été faite par spectrométrie RMN <sup>1</sup>H des alcools (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHO : δ = 4,78 ppm, J = 4,2 Hz pour l'érythro; δ = 4,32 ppm, J = 8 Hz pour le thréo)<sup>5</sup>.

#### Références et notes

- 1 - a) W.C. Still et J.H. McDonald, III, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1031 (1980); b) W.C. Still et J.A. Schneider, *Ibid*, 21, 1035 (1980); c) J. Mulzer et A. Angermann, *Ibid*, 24, 2843 (1983); d) K. Mead et T.L. McDonald, *J. Org. Chem.*, 50, 422 (1985); e) J. Uenishi, H. Tomozane et M. Yamato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 717 (1985); f) E.K. Dolence, M. Adamczyk, D.S. Watt, G.B. Russel et D.H.S. Horn, *Tetrahedron Lett.*, 26, 1189 (1985); g) M. Bhupathy et T. Cohen, *Ibid*, 26, 2619 (1985); h) C. Gennari, A. Bernardi, G. Poli et C. Scolastico, *Ibid*, 26, 2373 (1985).
- 2 - M. Jatzcak, R. Amouroux et M. Chastrette, *Tetrahedron Lett.*, 26, 2315 (1985).
- 3 - Pour la préparation du tétrahydrofurfural et de son gem-diacétate voir : R. Amouroux, F. Chastrette et M. Chastrette, *J. Heterocyclic Chem.*, 18, 565 (1981).
- 4 - La substitution d'un groupe acétoxy d'un diacétate d'aldéhyde éthylénique par le complexe RMgX, 2HMPT a été signalée: A. Ghribi, A. Alexakis et J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 25, 3079 (1984).
- 5 - G. Descotes et A. Laily, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2989 (1967).

(Received in France 26 December 1985)