

ETUDE STÉRÉOCHIMIQUE DES DIVERSES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES CHLORO-2 HYDROXY-3 PHÉNYL-3 PROPIONATES D'ÉTHYLE *THRÉO* ET *ÉRYTHRO*

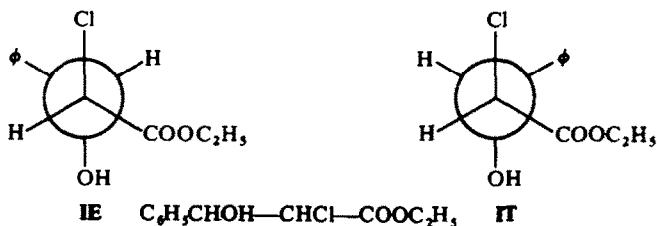
M. C. ROUX-SCHMITT, A. ROUX et J. SEYDEN-PENNE

Groupe de Recherches n° 12 - C.N.R.S., 2 à 8 rue Henri Dunant, 94 - THIAIS, France

(Received in France 5 January 1970; Received in the UK for publication 27 January 1970)

Abstract—The diastereoisomeric ethyl 2-chloro-3-hydroxy-3-phenyl-propionates were synthesised in three different ways; the reaction of hypochlorous acid or N-chlorosuccinimide on cinnamic acid derivatives, the condensation of benzaldehyde with magnesium enolates of ethyl chloracetate and the condensation of benzaldehyde with the organozinc derivative of ethyl dichloracetate. The stereochemistry of these reactions is discussed as well as the NMR spectra of the two halohydrins.

AFIN de préciser l'évolution des anions des halohydrines intermédiaires de la réaction de Darzens entre le benzaldéhyde et le chloracétate d'éthyle²² nous avons été amenés à étudier différentes méthodes de synthèse pouvant conduire aux chloro-2 hydroxy-3 phényl-3 propionates d'éthyle *érythro* **IE** et *thréo* **IT**.*



1

Différents auteurs ont obtenu soit l'acide correspondant, soit l'ester éthylique **1** mais ils n'ont en aucun cas examiné leur pureté stéréochimique.^{1, 2, 3, 4} Seuls Cabelero et al.⁵ ont montré par RMN que l'addition d'acide hypochloreux à l'acide cinnamique trans conduisait à un stéréoisomère unique, dont ils n'ont pas toutefois précisé la configuration.

Nous avons donc repris les méthodes de la littérature afin de préciser leur degré de stéréosélectivité.

(1) Addition de l'acide hypochloreux à l'acide cinnamique trans^{1, 2} et au cinnamate d'éthyle trans

La réaction de l'acide hypochloreux avec l'acide cinnamique dans les conditions indiquées par les différents auteurs^{1, 2} conduit à un acide brut dont le spectre de RMN

* Nous donnons ici la projection de Newman d'un conformère pour chaque dérivé: les priorités sont celles des règles de Cahn-Ingold-Prelog. Est appelé *érythro* le composé pour lequel on observe sur les deux carbones la succession des groupements dans l'ordre de priorité dans le même sens. C'est l'inverse pour le dérivé *thréo*.

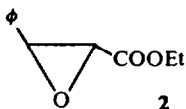
montre qu'il contient environ 5% d'un autre isomère. Par recristallisation, on obtient un acide pur dont les caractéristiques spectrales correspondent à celles du composé isolé par Cabeleiro et al.⁵ L'action de l'éthanol chlorhydrique sur cet acide conduit à un ester **1a**, également pur, que Munch-Petersen³ avait préparé de la même manière.

L'action du N-chlorosuccinimide en milieu acide aqueux sur le cinnamate d'éthyle conduit au même composé accompagné de 20% d'un autre diastéréoisomère. Néanmoins, le rendement de la réaction (50%) et surtout les difficultés de séparation du cinnamate de départ et des chlorhydrines formées nous ont fait abandonner cette voie d'accès.

L'addition de ClOH à une double liaison est généralement un processus *anti*.¹ Cependant, lorsque la double liaison est désactivée par des groupements attracteurs d'électrons et surtout quand un ion carbonium peut être stabilisé par un groupe phényle adjacent à la double liaison, on observe une stéréochimie différente: c'est ainsi que Cabaleiro et al.^{5,6} ou Heublein⁷ ont montré que l'addition de chlore dans l'acide acétique ou de brome dans différents solvants aux dérivés de l'acide *trans* cinnamique peut, dans certains cas, conduire à la formation prépondérante de composés *threo*.

A priori, il est difficile d'attribuer une configuration à l'halohydrine que nous avons isolée; les spectres RMN des composés obtenus ne permettent pas non plus de conclure sans ambiguïté (voir plus loin).

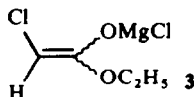
Nous avons traité l'ester **1a** par l'hydrure de sodium dans l'HMPT: il conduit au seul phényl-3 glycidate d'éthyle **2**: **1a** est donc l'isomère *erythro* **1E** puisque cette réaction est une substitution nucléophile intramoléculaire qui se fait avec inversion de configuration.



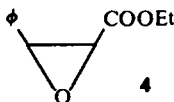
L'interprétation de la stéréosélectivité observée lors de la réaction de l'acide hypochloreux sur l'acide cinnamique en milieu aqueux demande une étude plus approfondie.

(2) Réaction de l'énolate magnésien **3** avec le benzaldéhyde

Nous avons condensé le benzaldéhyde et l'énolate **3** selon Munch-Petersen;³ cet énolate est préparé par action du bromure de diisopropylaminomagnésium sur le chloracétate d'éthyle.

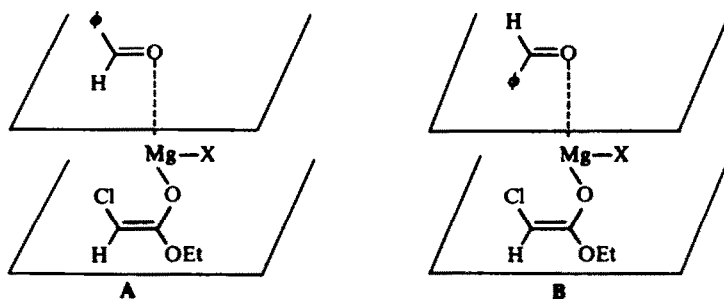


La réaction a été effectuée dans l'éther ou le tétrahydrofurane: nous avons toujours obtenu un mélange des deux esters **1E** et **1T** en proportions égales. **1T** a été séparé par chromatographie sur colonne et identifié par cyclisation en époxyde **4** sous l'action de NaH dans l'HMPT.²²

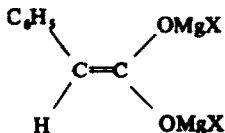


Le mélange d'halohydrines ainsi obtenu est un produit cinétique: au fur et à mesure de l'avancement de la réaction, le rapport 1E:1T est constant; un mélange 1E:1T=30:70 traité par un équivalent de chlorure d'isopropylmagnésium et mis dans les conditions de la réaction n'évolue pas.

La condensation du benzaldéhyde et de l'énolate 3 n'est donc pas stéréosélective, phénomène déjà signalé dans la littérature pour diverses réactions d'aldolisation.⁹ Bien que les stabilités relatives de 1E et 1T ne soient pas connues,* il est vraisemblable qu'elles soient sensiblement différentes. Le fait que les états de transition A et B† soient isoénergétiques nous amène à considérer que ceux-ci sont très proches des produits de départ; s'il y avait développement de la liaison carbone-carbone, on devrait obtenir des proportions différentes des deux halohydrines.



Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Gossauer et Perez-Ossorio²¹ et de Karila, Capmau et Chodkiewicz¹⁰ qui n'observent pas non plus de sélectivité lors de la réaction du benzaldéhyde avec des organomagnésiens asymétriques. Signalons qu'il n'en va pas de même dans le cas de la réaction d'Ivanov¹¹ pour laquelle on observe une nette stéréosélectivité. Ceci peut s'interpréter en considérant que la charge négative du carbone α est délocalisée sur le noyau aromatique dans le cas de l'énolate 5; cette possibilité a été confirmée par Fyfe¹² dans un autre cas. L'énolate serait alors moins réactif, ce qui entraînerait la formation partielle de liaison carbone-carbone dans l'état de transition, partant, la mise en jeu d'interactions stériques donc une stéréosélectivité.



5

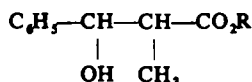
Nous avons obtenu le même bilan stéréochimique que lors de la réaction de Munch-Petersen en faisant réagir le benzaldéhyde avec le dichloroacétate d'éthyle et le magnésium selon Miller et Nord:⁴ il semble donc que cette réaction de Réformatsky fasse uniquement intervenir l'intermédiaire de structure énolique 3.

* Ces halohydrines sont difficilement épimérisables: en milieu alcalin, elles donnent des époxydes et en milieu acide, du chlorocinnamate d'éthyle. En milieu neutre, elles ne s'équilibrent pas.

† La stéréochimie arbitraire de l'énolate que nous indiquons sur ce schéma n'a aucune influence sur les interactions éventuelles qui peuvent avoir lieu à l'état de transition.

(3) Réaction de Réformatsky au zinc

La réaction du benzaldéhyde et du dichloracétate d'éthyle en présence de zinc dans le tétrahydrofurane⁴ donne un mélange de 1E et 1T dans le rapport 30:70. Sa composition ne varie pas au fur et à mesure de l'avancement de la réaction. Cette stéréosélectivité est voisine de celle que Jacques et collaborateurs^{13,14} ont constatée lors de la synthèse des hydroxyesters 6E et T.



6

Une différence de stéréosélectivité pour les deux réactions de Réformatsky (avec Zn ou Mg) n'a jamais semble-t-il, été signalée dans la littérature.^{15,16} Ces résultats sont un nouvel exemple du problème délicat que pose le mécanisme de la réaction de Réformatsky.¹⁴

(4) Etude par RMN des deux diastéréoisomères 1E et 1T

Nous portons dans le Tableau 1 les spectres RMN des deux esters diastéréoisomères 1E et 1T.

TABLEAU 1. SPECTRES DE RMN DES CHLORO-2 HYDROXY-3 PHÉNYL-3 PROPIONATES D'ÉTHYLE EN δ ppm



Protons	CCl ₄		DMSO		Pyridine	
	1E	1T	1E	1T	1E	1T
CH ₃	1.26	1.10	1.23	1.07	1.20	0.99
CH ₂	4.18	4.04	4.23	4.03	4.30	4.06
H _A	4.18	4.30	4.46	4.70	4.91	5.06
H _B	4.90	5.00	4.85	*	5.52	5.66
J _{AB}	8.5 Hz	6.5 Hz	9 Hz	6.5 Hz	9 Hz	6.5 Hz

* Signal masqué sous le proton hydroxylique

Nous constatons que la constante de couplage J_{AB} est plus grande pour 1E que pour 1T quel que soit le solvant utilisé. Ces données sont en accord avec les résultats de Cabaleiro et collaborateurs^{5,6} qui ont examiné les spectres de RMN des dérivés 7 et 8 *érythro* et *thréo*.



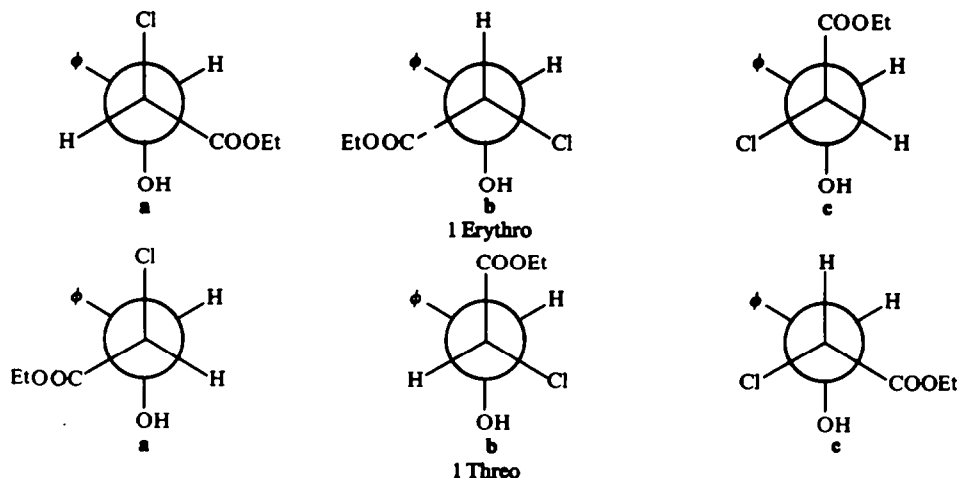
7



8

R = H ou CH₃

L'évaluation des populations des différents conformères est difficile à effectuer en considérant les valeurs des constantes de couplage que nous avons obtenues: étant donnée l'électronégativité des substituants, il est impossible d'estimer les constantes de couplage de chacun des conformères 1Ea, b, c ou 1Ta, b, c.¹⁷ Schmid¹⁹ avait déjà signalé qu'il était difficile pour des composés du même type d'attribuer les configurations *érythro* ou *thréo* d'après la valeur des J_{AB} .



La répartition des conformères dépend des interactions stériques mais aussi, dans CCl_4 , des liaisons hydrogène intramoléculaires et dans le DMSO, la pyridine et CCl_4 , d'interactions polaires¹⁸ ou même d'associations intermoléculaires entre deux molécules de soluté étant données les concentrations auxquelles sont effectués les spectres RMN. Les déplacements chimiques des protons méthyléniques et méthyliques de la fonction ester de 1E et 1T montrent que l'effet diamagnétique du phényle est plus important pour 1T que 1E. C'est l'inverse pour le proton H_A qui résonne à champ plus fort pour 1E que pour 1T: on peut donc penser que le conformère 1Ea a plus de poids dans les trois solvants considérés tandis que pour 1T, il y a sans doute une répartition plus statistique des trois rotamères. Ces données sont en parfait accord notamment avec les résultats de Jacques et al.¹³ et ceux de Spassov²⁰ qui définit la configuration *érythro* ou *thréo* d'esters méthyliques de formule générale 9E et T en comparant les déplacements chimiques du signal du CH_3 de la fonction ester.



9E et T

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN sont effectués sur un appareil Varian A60 et sont exprimés en δ ppm (TMS étalon interne). Nous remercions M. Chauffaille de l'aide qu'il a apportée dans ce domaine.

Les dosages des deux stéréoisomères sont effectués par chromatographie en phase vapeur sur des appareils Aerograph 1200 ou Girdel 75 (colonne EGSSX de 1 m à 15% sur chromosorb G.W., gaz vecteur azote, température d'injection 185°) Temps de rétention: 1E 27 min, 1T 24 min.

La réaction de l'hypochlorite de sodium avec l'acide cinnamique est décrite dans le mémoire précédent.

Réaction du N-chloro succinimide avec le cinnamate d'éthyle

On porte à 100° pendant 24 h sous agitation 16.2 g de cinnamate d'éthyle *trans* (0.1 mole) et 13.35 g de N-chlorosuccinimide fraîchement recristallisé dans le dioxanne (0.1 mole) en suspension dans 60 ml d'eau additionnée de 2 ml de H_2SO_4 à 10%. Après refroidissement, on extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution de NaHCO_3 jusqu'à pH 7. La phase organique est séchée, évaporée et analysée en RMN et par CPG. On retrouve du cinnamate de méthyle qui n'a pas réagi et 80% d'isomère *érythro* accompagné de 20% d'isomère *thréo*. La séparation difficile des trois composés nous a incités à abandonner cette voie de synthèse.

Réaction du benzaldéhyde et du chloracétate d'éthyle selon Munch-Petersen³

La technique préconisée par cet auteur est utilisée. Le spectre de RMN du produit brut de la réaction ainsi que l'analyse en CPG indiquent qu'on obtient des proportions égales de 1E et 1T. Qu'on opère dans l'éther ou dans le THF, le bilan stéréochimique est le même.

Réaction du benzaldéhyde et du dichloracétate d'éthyle en présence de zinc selon Miller et Nord⁴

Nous avons modifié la technique de la littérature et avons opéré ainsi: 19.8 g de zinc en planures et 0.4 g de chlorure mercurique sont laissés en contact $\frac{1}{2}$ h sous agitation dans 250 ml de THF sec. On ajoute alors rapidement 31.8 g de benzaldéhyde (0.3 mole) et 39.3 g de dichloracétate d'éthyle (0.25 mole). La réaction s'entretient d'elle-même jusqu'à dissolution complète du zinc. On porte encore 30 min au reflux puis traite par une solution sat. NH_4Cl aq. La phase organique est extraite à l'éther et lavée à l'eau puis évaporée. Le spectre de RMN du produit brut et l'analyse par CPG montrent qu'on obtient 30% de 1E et 70% de 1T. Des prélèvements effectués à des temps variables donnent le même bilan.

Par distillation sous pression réduite on isole le mélange des halohydrines avec un rendement de 60%. $E_b/0.4 = 110-120^\circ$.

L'halohydrine 1T est isolée du mélange réactionnel par chromatographie sur colonne.²²

Réaction du benzaldéhyde et du dichloracétate d'éthyle en présence de magnésium

La réaction est effectuée comme précédemment en utilisant 0.06 mole d'aldéhyde, 0.055 mole de dichloracétate d'éthyle, 1.4 g de magnésium et 50 ml de THF. La réaction démarre d'elle-même. Quand le magnésium est dissous, on porte 1 h au reflux et traite comme précédemment.

L'analyse par CPG montre qu'on obtient autant de 1E que de 1T.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ P. B. D. De la Mare et R. Bolton, *Electrophilic Addition to Unsaturated Systems*, pp 87-92. Elsevier (1966) et références citées
- ² Houben-Weyl, Vol V3, p 762 et références citées
- ³ J. Munch-Petersen, *Acta Chem. Scand.* **7**, 1350 (1953)
- ⁴ R. E. Miller et F. F. Nord, *J. Org. Chem.* **16**, 728 (1951)
- ⁵ M. C. Cabaleiro, M. D. Johnson, B. E. Swedlund et J. G. Williams, *J. Chem. Soc. (B)*, 1022 (1968)
- ⁶ M. C. Cabaleiro et M. D. Johnson, *Ibid.*, 565 (1967)
- ⁷ G. Heublein, *J. prakt. Chem.* **31**, 84 (1966)
- ⁸ G. Heublein et R. Studel, *Z. Chem.* **8**, 108 (1968)
- ⁹ A. T. Nielsen et W. J. Houlihan, *Organic Reactions* **16**, 1 (1968) et références citées
- ¹⁰ M. Karila, M. L. Capmau et W. Chodkiewicz, *C.R. Acad. Sci., Paris (C)*, **269**, 342 (1969)
- ¹¹ H. E. Zimmermann et M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1920 (1957); B. Blagoev, M. Momchev, D. Ivanoff et V. I. Liev, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1997 (1969); B. Blagoev, *C.R. Acad. Sci., Paris (C)*, **268**, 543 (1969); D. S. Noyce et E. C. McGoran, *J. Org. Chem.* **34**, 2558 (1969)
- ¹² C. A. Fyfe, *Canad. J. Chem.* **47**, 2331 (1969)
- ¹³ J. Canceill, J. Basselier et J. Jacques, *Bull. Soc. chim. Fr.* 1906 (1963); *Ibid.*, 1024 (1967); J. Canceill et J. Jacques, *C.R. Acad. Sci., Paris (C)*, **269**, 239 (1969)
- ¹⁴ J. Canceill, J. Gabard et J. Jacques, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 231 (1968)
- ¹⁵ J. Jacques, C. Weidmann et L. C. Binh, *Tetrahedron* **8**, 150 (1960)
- ¹⁶ M. Perry et Y. Maroni-Barnaud, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 2372 (1969)
- ¹⁷ R. J. Abraham et G. Gatti, *J. Chem. Soc. (B)*, 961 (1969) et références citées
- ¹⁸ W. F. Reynolds et D. J. Wood, *Canad. J. Chem.* **47**, 1295 (1969) et références citées
- ¹⁹ G. H. Schmid, *Canad. J. Chem.* **46**, 3415 (1968)
- ²⁰ S. L. Spassov, *Tetrahedron* **25**, 3631 (1969)
- ²¹ A. Gossauer et R. Perez-Ossorio, *Anales Real. Soc. Espan. Fis. Quim., ser. B* **59**, 185 (1963)
- ²² J. Seyden-Penne, M. C. Roux-Schmitt et A. Roux, *Tetrahedron* **26**, (1970)