

INDUCTION ASYMETRIQUE—II

DETERMINATION DES CONFIGURATIONS RELATIVES DE δ -AMINO β -HYDROXYESTERS DIASTEREOISOMERES, OBTENUS PAR LA REACTION DE REFORMATSKY

MARC LUCAS†

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, 75231 Paris
Cedex 05, France

et

JEAN-PAUL GUETTÉ*‡

Laboratoire de Chimie Organique en vue des Applications, Conservatoire National des Arts et Métiers, 292 rue
Saint-Martin, 75141 Paris Cedex 03, France

(Received in France 6 April 1977; Received in the UK for publication 10 October 1977)

Résumé—L'addition d'organozinciques de Réformatsky (R_1 -CHZnBr-CO₂R) sur trois β -aminocétone, conduit à des mélanges d'aminohydroxyesters diastéréoisomères *thréo* et *érythro*. Les configurations relatives des premiers termes de chaque série (R_1 =CH₃) sont déterminées par une corrélation chimique. Celles des homologues supérieurs (R_1 =C₂H₅, iC₃H₇, tC₄H₉) sont établies par une étude de leur spectre de RMN.

Abstract—Addition of Reformatsky reagents (R_1 -CHZnBr-CO₂R) to three β -aminoketones, yields mixtures of *threo* and *erythro* diastereomeric aminohydroxyesters. The relative configurations of the first members of each series (R_1 =CH₃), were determined by chemical correlation. Those of higher homologues (R_1 =C₂H₅, iC₃H₇, tC₄H₉) are assigned by a study of their NMR spectra.

La réaction de Réformatsky entre un dérivé carbonylé prochiral et un ester α -bromé secondaire constitue un exemple type de réaction achirale α, α' -diastérogène.¹ Cette réaction conduit en effet à un mélange de deux β -hydroxyesters diastéréoisomères, leurs proportions étant généralement inégales.

Les facteurs contrôlant l'importance de l'induction asymétrique au cours de ce type de réaction a déjà fait

l'objet d'un certain nombre de travaux concernant divers substrats carbonylés.²

Pour notre part nous avons étudié les phénomènes d'induction asymétrique observés lorsqu'on additionne les réactifs de Réformatsky sur des β -aminocétone aromatiques (Schéma 1).

Les résultats de notre étude qui avait pour but d'étudier l'éventuelle influence de la participation d'un hétéroatome au cours de cette réaction font l'objet du mémoire. No IV³ de cette série.

Dans le présent travail, nous établissons les configurations relatives des δ -amino β -hydroxyesters diastéréoisomères *thréo* et *érythro* obtenus au terme de cette réaction.

La nomenclature§ que nous avons adoptée pour décrire les diastéréoisomères est analogue à celle décrite antérieurement par Canceill et Jacques⁴ pour les β -hydroxyesters correspondants.

L'absence de protons vicinaux sur les deux centres asymétriques et la présence de trois groupes fonctionnels

†Groupe de Recherche du CNRS No. 20, associé au Collège de France.

‡Ce mémoire représente une partie de la thèse de doctorat ès sciences de Marc Lucas (Paris 1976, No. d'enregistrement au CNRS: AO12896).

§L'isomère *thréo* est tel que dans la conformation ou l'hydroxyle et la fonction ester sont éclipsés, l'hydrogène du carbone α éclipe le noyau aromatique porté par le carbone β . Cette nomenclature reste applicable à tous les composés dérivés de cet hydroxyester, pouvant être obtenus par des transformations des groupes fonctionnels n'altérant pas la configuration des deux centres asymétriques.

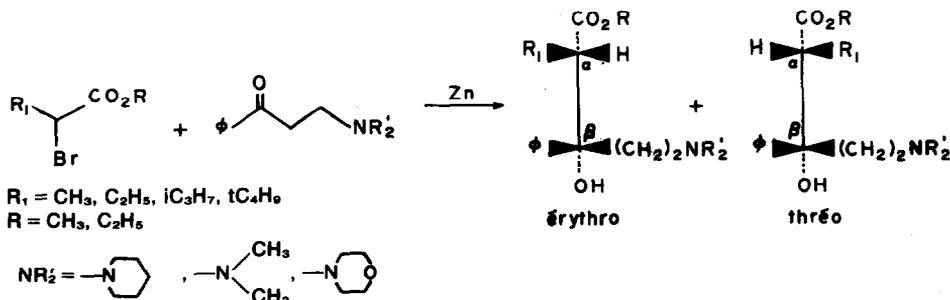
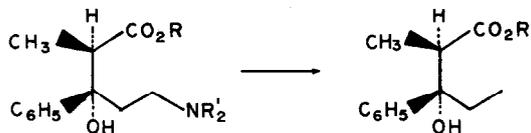


Schéma 1.

rendent difficile et peu sûre l'exploitation directe des spectres de RMN pour résoudre le problème de la détermination des configurations relatives. Nous avons surmonté cette difficulté en effectuant une corrélation chimique entre les premiers termes de chaque série ($R_1 = CH_3$) et des composés de configurations connues. Par des transformations ne modifiant pas la configuration des deux centres asymétriques de ces amino-hydroxyesters, il nous a été possible d'obtenir des β -hydroxyesters, identiques aux produits de configurations relatives connues étudiés par Canceill et Jacques.⁴



Deux possibilités s'offraient à nous pour relier les couples d'amino-hydroxyesters (1-4) aux couples de β -hydroxyesters (7 et 8). Il s'agit d'une part de la dégradation du sel d'ammonium quaternaire selon Hoffmann⁵ et d'autre part de la pyrolyse de l'oxyde d'amine selon Cope.⁶ La dégradation d'Hoffmann nous a conduit en fait, à un mélange de dérivés éthyléniques provenant des deux éliminations concurrentes des hydrogènes en β de l'atome d'azote (Schéma 2).

La pyrolyse de l'oxyde d'amine selon Cope suivant le schéma 3 permet d'éviter cet écueil.

Pour réaliser cette corrélation, nous avons utilisé soit des mélanges d'amino-hydroxyesters dans lesquels le diastéréoisomère "érythro"† est largement prédominant (77 et 67% pour les composés 1 et 4), soit l'isomère "érythro" pur pour les composés 2 et 3.

Le mélange des diastéréoisomères 1 de composition

† Afin de clarifier l'exposé de nos résultats, nous avons noté les configurations relatives "érythro" entre guillemets lorsque elles ne sont pas encore déterminées à ce niveau de l'exposé.

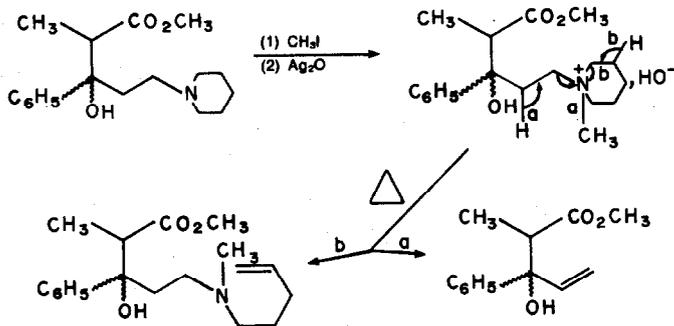
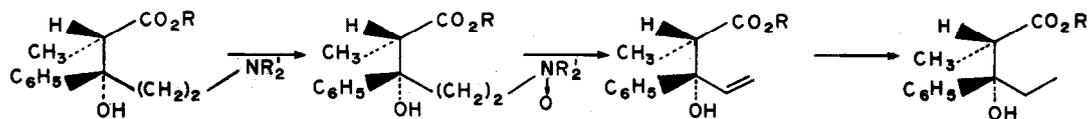


Schéma 2.



R NR₂
 1: CH₃ pipéridino
 2: CH₃ morpholino
 3: CH₃ diméthylamino
 4: C₂H₅ morpholino

R
 5: CH₃
 6: C₂H₅

R
 7: CH₃
 8: C₂H₅

Schéma 3.

77/23 conduit par action de l'eau oxygénée puis dégradation, à un mélange de β -hydroxyesters γ,δ -éthyléniques 5 de composition 73/27. Les amino-hydroxyesters 1 n'ayant pas réagi sont récupérés et possèdent une composition voisine. Après hydrogénation de 5, nous obtenons les β -hydroxyesters 7 de composition 81/19. D'après les caractéristiques RMN fournies par Canceill et Jacques,⁴ l'isomère érythro est prépondérant dans ce mélange.

Les résultats obtenus en utilisant des mélanges d'isomères (1 ou 4) sont parfaitement reproductibles tant au point de vue des rendements que du maintien des proportions des diastéréoisomères (à la précision du dosage RMN près: 5%). Les proportions d'amino-hydroxyesters qui ne sont pas oxydés restent identiques à celles du mélange initial, ce qui prouve qu'il n'y a pas d'enrichissement lors de la suite des transformations.

La même succession de réactions a été effectuée sur les composés 2-4. Les résultats sont résumés dans le Tableau 1.

La connaissance des spectres de RMN des β -hydroxyesters 7 et 8⁴ nous permet de reconnaître les signaux caractéristiques des isomères *thréo* et *érythro* et de prouver ainsi que l'isomère prépondérant dans les composés de départ est bien le diastéréoisomère *érythro*.

Le Tableau 2 rassemble les déplacements chimiques

Tableau 1.

Amino-hydroxyesters (% "érythro")	β -Hydroxyesters γ,δ -éthyléniques (% "érythro") Rdt%	β -Hydroxyesters saturés (4) (% "érythro") Rdt%
1 (77)	5 (73), 40	7 (81), 93
2 (100)	5 (100), 42	7 (100), 86
3 (100)	5 (100), 23	—
4 (67)	6 †, 37	8 (69), 94

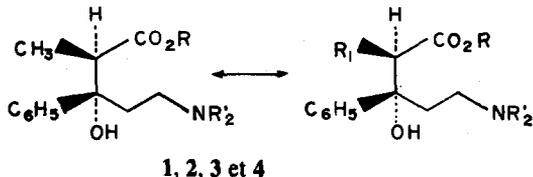
† La complexité du spectre RMN est telle qu'il nous a été impossible de déterminer la composition du mélange.

Tableau 2. Spectres RMN des esters diastéréoisomères; T = thréo, E = érythro

Composé		$\delta\text{OCH}_3(\text{s})$	$\delta\text{OCH}_2\text{-CH}_3(\text{q})$	J(Hz)	$\delta\text{CH}_3(\text{d})$	J(Hz)	Formule (C, H)
1	T	3.4 ₅	—		1.1 ₀	(7)	C ₁₈ H ₂₇ NO ₃
	E	3.6 ₅	—		0.9 ₀	(6.8)	
2	T	3.4 ₅	—		1.2 ₀	(7.2)	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄
	E	3.6 ₅	—		0.9 ₃		
3	T	3.5 ₀	—		1.1 ₅	(6.8)	C ₁₅ H ₂₃ NO ₃
	E	3.6 ₅	—		0.9 ₃		
4	T	—	3.7 ₅	(7.0)	1.3 ₅	(7.1)	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄
	E	—	4.0		0.9 ₃		
5	T	3.4 ₅	—		1.3 ₀	(7.0)	C ₁₃ H ₁₆ O ₃
	E	3.7 ₀	—		1.0	(7.1)	
6	T	—	3.9 ₀	(7.3)	—		C ₁₄ H ₁₈ O ₃
	E	—	4.2 ₀		—		
7	T	3.3 ₅	—		1.3 ₀	(7.3)	C ₁₃ H ₁₆ O ₃
	E	3.7 ₅	—		0.9 ₃		
8	T	—	3.7 ₄	(7.1)	1.2 ₀	(7.0)	C ₁₄ H ₂₀ O ₃
	E	—	4.1 ₀	0.8 ₃			

caractéristiques permettant d'identifier chaque isomère dans un mélange donné.

Configurations relatives des δ -amino β -hydroxyesters homologues ($R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{iC}_3\text{H}_7, \text{tC}_4\text{H}_9$).

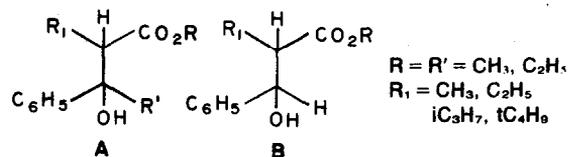


L'étude des spectres de RMN des δ -amino β -hydroxyesters diastéréoisomères 1 à 4 dont nous avons déterminé les configurations relatives par voie chimique, permet les observations suivantes: (a) les déplacements chimiques des signaux des méthyles des isomères thréo sont supérieurs à ceux des isomères érythro correspondants; $\text{CH}_3(\text{d})$ et $\delta_{\text{T}} > \delta_{\text{E}}$. (b) Les déplacements chimiques des signaux des groupements méthoxy ou méthylénoxy des isomères érythro sont supérieurs à ceux des isomères thréo correspondants; $\text{OCH}_3(\text{s})$ ou $\text{OCH}_2\text{-CH}_3(\text{q})$ $\delta_{\text{E}} > \delta_{\text{T}}$.

Il apparaît donc que la nature du groupement aminé est sans influence sur cet ordre de préséance des signaux caractéristiques. Nous retrouvons la une situation analogue à celle qui a été observée par divers auteurs dans plusieurs séries de diastéréoisomères. Ainsi Dale et Mosher⁷ ont montré par exemple que pour différentes séries d'esters ou d'amides diastéréoisomères, il existe une corrélation entre le sens de la non équivalence⁸ des groupements diastéréotopiques (par comparaison externe)⁹ et la configuration relative (RR ou RS) de ces composés.

Pour qu'une telle corrélation soit possible, il convient de ne comparer que des composés appartenant à une même série.

Canceill, Basselier et Jacques⁴ ainsi que Macchia *et al.*¹¹ ont montré que tel est le cas pour les β -hydroxyesters A d'une part et pour les β -hydroxyesters B d'autre part.



Puisque nous constatons que le même type de corrélation existe pour les δ -amino β -hydroxyesters 1 à 4, il nous paraît possible d'admettre qu'il en est de même pour l'ensemble des δ -amino β -hydroxyesters diastéréoisomères homologues.¹³

Dale et Mosher ainsi que Helmchen¹⁰ interprètent les différences de déplacements chimiques observés pour les substituants diastéréotopiques L₂ et L₃ (comparaison externe), en proposant un modèle, basé d'une corrélation, dans lequel le noyau aromatique entraîne un déplacement préférentiel vers les champs forts du signal correspondant au groupement alkyle qui est situé dans son voisinage.

Par analogie avec les travaux antérieurs,^{7,10} nous admettons que chaque aminohydroxyester diastéréoisomère adopte une conformation privilégiée dans laquelle l'effet de l'anisotropie diamagnétique du noyau aromatique est responsable des variations de déplacement chimique des groupements diastéréotopiques méthyle ou méthoxy ($R_1 = \text{CH}_3$). Pour le diastéréoisomère thréo, il peut s'établir une liaison hydrogène entre l'hydroxyle et l'azote de l'amine. L'existence de cette liaison n'établissant pas de relation entre les substituants des deux carbones asymétriques adjacents, on peut supposer que la conformation privilégiée C est analogue à celle postulée par Canceill *et al.*⁴ dans le cas des β -hydroxyesters thréo simples. Pour le diastéréoisomère érythro la liaison hydrogène peut s'établir entre l'hydroxyle d'une part et l'azote de l'amine ou l'oxygène du carbonyle de l'ester d'autre part. Quel que soit le mode de liaison hydrogène, on peut admettre qu'une même conformation D analogue à celle postulée dans le cas des β -hydroxyesters érythro simples est privilégiée.

Ce modèle rend bien compte du fait que nous observons pour les isomères thréo un blindage des signaux des groupements méthoxy et un déblindage des signaux des substituants méthyles. Pour les isomères érythro la situation se trouve inversée. Ainsi le bien-fondé de la corrélation entre le sens de la non-équivalence de groupe-

[†]Le poids relatif des populations de ces conformations privilégiées peut être faible, mais suffisant pour que les phénomènes de blindage associés à ces conformations soient observables en RMN.

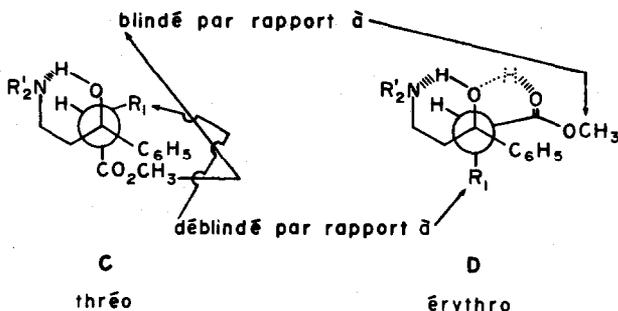


Schéma 4

ments diastéréotopiques et la configuration relative de composés diastéréoisomères, nous semble bien établi.

CONCLUSION

A l'aide d'une filiation chimique, nous avons déterminé les configurations relatives de cinq couples de δ -amino β -hydroxyesters diastéréoisomères, et nous avons déduit celles de leurs homologues supérieurs, en nous référant aux travaux concernant la relation entre le sens de la non-équivalence de certains groupements diastéréotopiques et la configuration relative des composés auxquels ils appartiennent.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés au banc Kofler. Les spectres IR ont été obtenus sur un appareil Perkin-Elmer 257. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer R 12 à 60 MHz dans le deutérochloroforme ($\delta_{TMS} = 0$). Les valeurs mentionnées sont exprimées en ppm avec s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet. Tous les composés nouveaux pour lesquels une formule moléculaire explicite est indiquée ont fourni des résultats analytiques correspondants à la formule $\pm 0.2\%$ au plus.

Synthèse des δ -amino β -hydroxyesters 1 à 4¹³

Ces composés sont obtenus selon un mode opératoire déjà décrit¹² en condensant l' α -bromopropionate de méthyle (ou d'éthyle) (0.09 mole) sur 0.03 mole de base de Mannich en présence de zinc (0.10 at. g). Après hydrolyse et traitement habituel, on obtient un brut de réaction contenant principalement de l'aminocétone intacte et les deux aminohydroxyesters diastéréoisomères.

Composé	Rdt (RMN) (%)	Érythro/thréo (%)	Solvant	Durée réaction
1	46	77/23	éther-benzène (3:10)	0.5 h
2	60	69/31	éther-benzène (3:10)	1.0 h
3	37	77/23	éther-benzène (3:10)	1.0 h
4	37	67/33	éther-benzène THF (3:9:2)	1.5 h

Séparation des aminohydroxyesters diastéréoisomères

La séparation de deux couples d'aminoxyesters diastéréoisomères a été menée à bien en utilisant la chromatographie liquide-solide sous pression.¹⁴

Phényl-3 méthyl-2 hydroxy-3 morpholino-5 pentanoate de méthyle 2.

5.72 g de brut de réaction (composition 69/31), 1 Kg de gel de silice (60 selon Stahl). Eluant CH_2Cl_2 - CH_3OH (19:1) érythro pur $F = 71^\circ$ 1.57 g; thréo pur $F = 62^\circ$ (0.51 g).

Phényl-3 méthyl-2 hydroxy-3 diméthylamino-5 pentanoate de méthyle 3

2.96 g de brut de réaction (composition 77/23), 600 g de gel de silice: Eluant: CH_2Cl_2 - CH_3OH (17:3); érythro pur 1.51 g $n_D^{25} = 1.5070$; thréo pur 0.34 g, $n_D^{25} = 1.5057$.

Oxydation des aminohydroxyesters 1-4. Exemple de mode opératoire

Méthyl-2 phényl-3 hydroxy-3 pentène-4 oate de méthyle 5 érythro

1 g (3.26 mmole) d'aminoxyester 2 "érythro" est dissous dans 5 cm³ de méthanol absolu. Après addition de 4.5 cm³ d'eau oxygénée (110 vol), on chauffe 3 h à l'ébullition (bain marie), et laisse reposer 2 jours à température ambiante. L'excès d'eau oxygénée est détruit par 0.37 g de Pd/C à 5%. Après avoir filtré la solution hétérogène sur fritté, le méthanol est évaporé sous vide (bain marie, 60°). Nous distillons immédiatement le liquide sirupeux obtenu sous haut vide ($E_{0.5} = 50-73^\circ$). Le distillat obtenu (0.45 g) est repris à l'éther, lavé avec HCl N, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium jusqu'à neutralité, séché sur sulfate de sodium et évaporé. On obtient 0.3 g (Rdt: 42%) de β -hydroxyester γ,δ -éthylénique 5 "érythro" pur ($F = 36-7^\circ$). IR (neat) 3500, 1720, 1640 cm⁻¹. RMN érythro δ 1.0 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.05 (1H, q, $J = 7.1$ Hz, CH_2 -CH); 3.7 (3H, s, OCH_3); 4.17 (1H, s, OH); 5.3 (1H, ABX, $J_{AB} = 1.3$ Hz, $J_{AX} = 16.5$ Hz, CH_A), 5.05 (1H, ABX, $J_{BX} = 10.3$ Hz, CH_B); 6.25 (1H, ABX, CH_X); 7.4 (5H, m, C_6H_5). thréo δ 1.3 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3); 3.45 (3H, s, OCH_3); 3.05 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, CH_2 -CH) et même massif pour les 3H vinyliques.

Hydrogénation catalytique des β -hydroxyesters γ,δ -éthyléniques 5 et 6

Exemple de mode opératoire

Méthyl-2 phényl-3 hydroxy-3 pentanoate de méthyle, 7, érythro

134.8 mg (0.61 mmole) de β -hydroxyester γ,δ -éthylénique 5 "érythro" sont hydrogénés dans 20 cm³ de méthanol sur nickel de Raney neutre. Après fixation de 15 cm³ (théorie: 14.6 cm³) d'hydrogène, on filtre sur fritté, évapore. On obtient 116.4 mg (Rdt: 86%) de composé 7 érythro $[n_D^{25} = 1.4995$. IR: (neat) 3500, 1720 cm⁻¹. RMN: érythro δ 0.65 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2 -CH₂); 0.95 (3H, d, $J = 3$ Hz, CH_3 -CH); 2.9 (1H, q, $J = 7.3$, CH_2 -CH); 3.75 (3H, s, OCH_3); 7.3 (5H, m, C_6H_5). thréo δ 0.65 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2 -CH₂); 1.3 (3H, d, $J = 3$ Hz, CH_3 -CH); 3.1 (1H, q, $J = 7.3$ Hz, CH_2 -CH); 3.35 (3H, s, OCH_3).

BIBLIOGRAPHIE

- M. Schlosser, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 453 (1971).
- M. Gaudemar, *Organometal Chem. Rev. A* 8, 183 (1972).
- M. Lucas et J. P. Guetté, Partie IV, *Tetrahedron*, à paraître.
- A. C. Cope, J. G. Cabard et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2653 (1966); J. Canceill, J. J. Basselier et J. Jacques, *Ibid.* 1024 (1967).
- A. C. Cope et E. R. Trumbull, *Organic Reactions* 11, 320 (1960).
- A. C. Cope et E. R. Trumbull, *Ibid.* 11, 361 (1960).
- J. A. Dale et H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 3732 (1968);

- ^bJ. A. Dale, D. L. Dull et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **34**, 2543 (1969); ^cG. R. Sullivan, J. A. Dale et H. S. Mosher, *Ibid.* **38**, 2143 (1973). ^dJ. A. Dale et H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 512 (1973).
- ^eW. H. Pirkle et S. D. Beare, *Ibid.* **91**, 5150 (1969).
- ^{9a}M. Raban et K. Mislow, *Top. Stereochem.* **1**, 1 (1966) et **2**, 199 (1967); ^bW. B. Jennings, *Chem. Rev.* **75**, 307 (1975).
- ^{10a}G. Helmchen, R. Ott et K. Sauber, *Tetrahedron Letters* 3873 (1972); ^bG. Helmchen, *Ibid.* 1527 (1974).
- ¹¹A. Basalmo, P. L. Barili, P. Crotti, M. Ferreti, B. Macchia et F. Macchia, *J. Chem. Soc.* 2548 (1974).
- ¹²M. Guetté et M. Lucas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2759 (1975).
- ¹³M. Lucas et J. P. Guetté, *J. Chem. Res.* sous presse.
- ¹⁴E. Godbille et P. Devaux, *J. Chromatog. Sci.* **12**, 564 (1974).