

INDUCTION ASYMETRIQUE—III

STEREOCHIMIE DE L'ADDITION DU REACTIF DE REFORMATSKY ISSU DE L' α -BROMOPROPIONATE DE METHYLE A DIVERSES PHENYLALKYLKETONES. DETERMINATION DES CONFIGURATIONS RELATIVES DES β -HYDROXYESTERS OBTENUS

MARC LUCAS^{a,b}

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

et

JEAN-PAUL GUETTÉ^{a,b}

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)

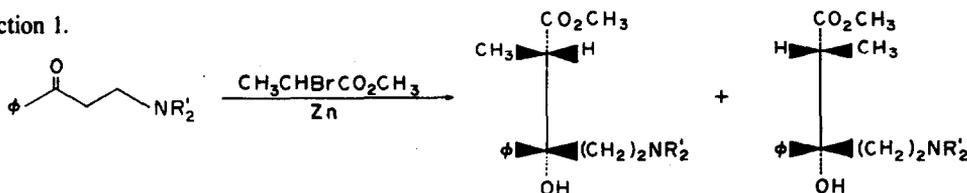
Résumé—Nous étudions le comportement de quatre cétones aromatiques (C_6H_5-CO-R) vis-à-vis du réactif de Réformatsky issu de l' α -bromopropionate de méthyle. Nous montrons que l'allongement et la ramification de la chaîne carbonée R est sans influence sur les proportions des β -hydroxyesters diastéréoisomères formés au terme de ces réactions. Les configurations relatives de ces composés diastéréoisomères sont déterminées au moyen d'une filiation chimique.

Abstract—A study of the reactivity of four aromatic ketones (C_6H_5-CO-R) with the Reformatsky reagent from methyl α -bromopropionate shows that the ratios of resulting diastereomeric β -hydroxyesters are unchanged, whether or not the chain R is lengthened or ramified. The relative configurations of those diastereomeric compounds are assigned by chemical correlation.

A l'occasion d'une étude des facteurs stériques et électroniques qui contrôlent l'induction asymétrique au cours de la réaction de Réformatsky, nous avons opposé le dérivé zincique de l' α -bromopropionate de méthyle à diverses β -aminocétones¹ (réaction 1).

l'acétophénone ou la propiophénone, conduit à un mélange de β -hydroxyesters au sein duquel l'isomère thréo est prédominant. Pour pouvoir interpréter l'inversion de stéréochimie que nous avons observée dans le cas des aminocétones, il convenait de s'assurer que les

Reaction 1.



Au terme de ces réactions, nous obtenons un mélange de δ -amino β -hydroxyesters diastéréoisomères au sein duquel l'isomère érythro est prépondérant.² Divers auteurs³⁻⁶ ont montré que dans des conditions opératoires bien définies, la réaction de Réformatsky réalisée à l'aide du zincique de l' α -bromopropionate de méthyle sur

phénylalkylcétones possédant le même squelette que les bases de Mannich correspondantes, conduisent au même résultat stéréochimique que l'acétophénone (réaction 2). C'est là le but du présent travail.

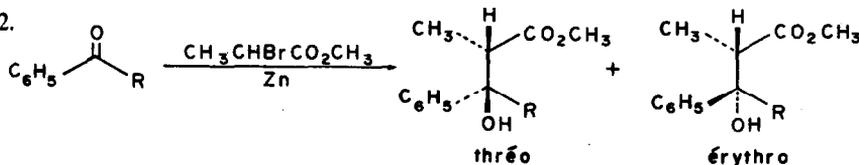
Afin d'atteindre notre objectif, nous avons étudié la stéréochimie de l'addition de l'organozincique de l' α -bromopropionate de méthyle aux ω -cyclohexylpropiophénone et isopentylphénylécétone, et déterminé les configurations relatives des β -hydroxyesters diastéréoisomères obtenus.

Influence des conditions opératoires. Dans un premier temps, nous avons effectué l'addition du réactif de

^aCe mémoire représente une partie de la thèse de doctorat ès-sciences de Marc Lucas (Paris 1976, No. d'enregistrement au CNRS: AO 12896).

^bGroupe de Recherche du CNRS No. 20, associé au Collège de France.

Reaction 2.



Réformatsky à l'acétophénone 1 dans les conditions opératoires utilisées dans le cas des β -aminocétone¹ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{C}_6\text{H}_6$ (3/10), 0.01 mole de cétone et 0.03 mole d'ester α -bromé reflux 1 h). Nous obtenons le mélange de β -hydroxyesters diastéréoisomères 5 (34:66) dans lequel l'isomère thréo est prépondérant. Nous retrouvons donc le résultat obtenu par Canceill et Jacques³ dans des conditions sensiblement différentes (C_6H_6 , 0.115 mole de cétone, 0.1 mole d'ester α -bromé, reflux 1 h).

Cette expérience permet d'exclure l'hypothèse d'une éventuelle influence des conditions opératoires.

Induction asymétrique; influence de l'allongement et de la ramification de la chaîne carbonée R. L'addition du réactif de Réformatsky issu de l' α -bromopropionate de méthyle sur la propiophénone 2, l'isopentylphénylcétone 3 et l' ω -cyclohexylpropiophénone 4 nous a fourni les résultats groupés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Stéréosélectivité de la réaction en fonction de R

$\phi\text{-CO-R}$		$\phi\text{-CR}(\text{HO})(\text{CH}_3)\text{-CHCO}_2\text{CH}_3$	
No.	R	No.	% thréo
1	CH_3	5	66 (3)
2	C_2H_5	6	55 (3)
3	$(\text{CH}_2)_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$	7	64
4	$(\text{CH}_2)_2\text{-CH}(\text{C}_6\text{H}_{11})$	8	66 ^a

^a $\text{Et}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_6 + 23\% \text{ DMSO}$: % thréo = 61.

Les stéréosélectivités que nous observons sont faibles (thréo: 55 à 66%) et varient peu avec l'allongement et la ramification de la chaîne carbonée R. Les diastéréoisomères thréo sont majoritaires au terme de

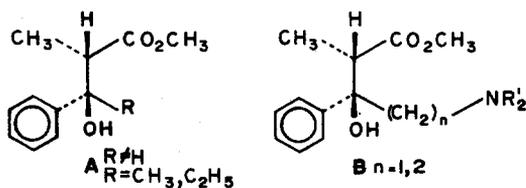
†Les configurations relatives d'un certain nombre de ces composés diastéréoisomères ont été déterminées par des filiations chimiques.

ces quatre réactions (les configurations relatives de 7 et 8 sont déterminées dans le paragraphe suivant).

Puisque ni les conditions opératoires, ni la longueur de la chaîne carbonée R ne sont responsables de l'inversion de stéréochimie observée pour les β -aminocétone, il apparaît que la présence d'un atome d'azote en β du groupement carbonyle influe de manière déterminante sur le déroulement de la réaction. Nous exposerons dans un prochain mémoire² nos hypothèses concernant la nature de cette influence.

Détermination des configurations relatives des β -hydroxyesters diastéréoisomères 7 et 8. L'étude des spectres de RMN des couples de diastéréoisomères 7 et 8 montre que le diastéréoisomère prédominant dans ces mélanges possède les caractéristiques de la famille des isomères thréo.

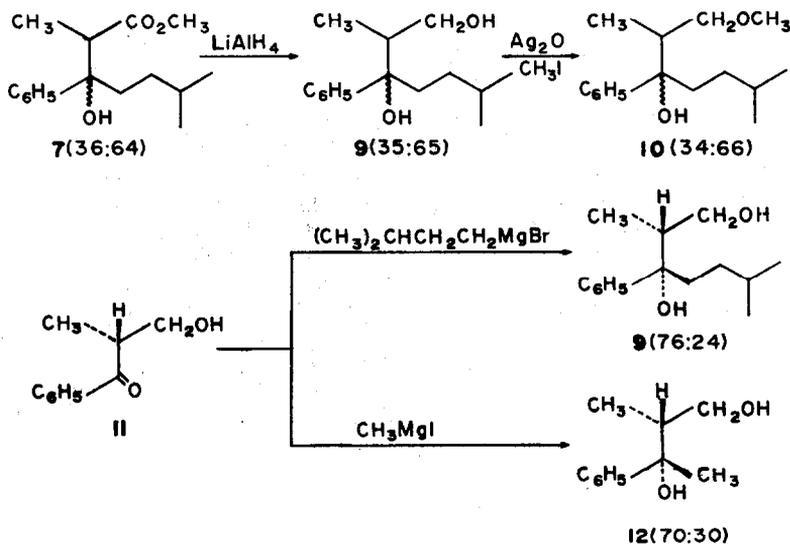
En effet l'ensemble des β -hydroxyesters† A³ et γ ou δ -amino β -hydroxyesters† B^{7,8} présente des caractéris-



tiques communes en RMN dûes vraisemblablement à l'existence d'un même ensemble de populations de conformations privilégiées: $\text{CH}_3(\text{d}) \delta_{\text{T}} > \delta_{\text{E}}$; et $\text{OCH}_3(\text{s}) \delta_{\text{E}} > \delta_{\text{T}}$. Nous avons confirmé cette présomption par une corrélation chimique pour l'un des couples de β -hydroxyesters diastéréoisomères 7 ou 8. Le Schéma 1 résume cette filiation.

Les β -hydroxyesters 7 (36:64) sont réduits quantitativement par LiAlH_4 en β -glycols 9 (35:65) puis transformés en éther-alcools 10 (34:66) par le couple $\text{Ag}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{I}$.

Le dosage des β -glycols diastéréoisomères 9 est réalisé dans le $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta_{\text{HMDS}} = 0$), ce dernier permettant une différenciation des groupements hydroxylés diastéréotopiques tertiaires.⁹⁻¹¹ Dans ce solvant, chacun des groupements hydroxylés résonne sous forme d'un



Erythro

Schéma 1.

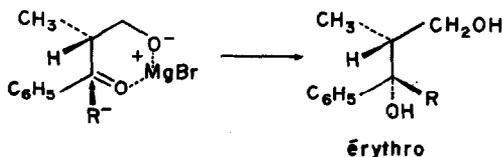
singulet, ce qui permet une caractérisation et un dosage simple des deux isomères en présence (35:65). δ_{OH} (tertiaire majoritaire) = 4.5 ppm; et δ_{OH} (tertiaire minoritaire) = 4.6 ppm.

La validité de ce dosage est confirmée par l'analyse (RMN et CPV) des alcool-éthers correspondants 10 (34:66).

Il nous restait à synthétiser sélectivement l'un des deux glycols diastéréoisomères 9 en utilisant une réaction dont on connaît avec certitude le déroulement stérique.

Nous avons mis à profit l'addition des organomagnésiens sur les β -cétoles. Zimmerman et English¹² ont montré que l'iodure de méthyl magnésium s'additionne sur le benzoyl-2 propanol 11 pour conduire "stéréospécifiquement" à un β -glycol 12 dont la configuration relative érythro a été démontrée ultérieurement par Canceill et Jacques.¹³

Cette stéréospécificité a été interprétée¹³ à l'aide du modèle cyclique de Cram.¹⁴ Le magnésium se coordonne d'une part avec l'oxygène de la cétone, d'autre part avec l'oxygène de l'hydroxyle. Dans ces conditions le réactif attaque le carbonyle du côté de la face la moins encombrée.



Si l'on remplace l'iodure de méthyl magnésium par le bromure d'isopentyl magnésium plus encombrant, il est raisonnable d'admettre que l'approche du réactif se fera sur la même face du carbonyle.

Nous avons effectué les additions des deux organomagnésiens sur le benzoyl-2 propanol 11 selon le mode opératoire de Zimmerman¹² et avons obtenu les résultats portés sur le Tableau 2.

Le spectre RMN dans le DMSO- d_6 ($\delta_{HMDS} = 0$), du mélange des β -glycols 9 (76:24) obtenu après addition du bromure d'isopentyl magnésium sur le cétole 11, présente deux singulets distincts correspondant à la résonance des deux groupements hydroxylés tertiaires diastéréotopiques, celui qui est majoritaire étant situé à 4.6 ppm.

D'après de dernier résultat, nous concluons que le glycol 9 prédominant après réduction des β -hydroxyesters 7 (36:64) est l'isomère thréo.

Nous confirmons ainsi que la réaction de Réformatsky

Tableau 2. $RMgX + C_6H_5-CO-CH(CH_3)-CH_2OH$

RMgX	β -glycols	
	No.	% érythro
CH_3MgI	12	70 ^a
$iC_5H_{11}MgBr$	9	76

^aLa quasi-stéréospécificité observée par Zimmerman et English nous paraît surprenante comparée à nos résultats. Nous pensons que le mélange brut que ces auteurs ont obtenu, a été enrichi au cours des réactions ultérieures auxquelles ces glycols ont été soumis.

entre le réactif issu de l' α -bromopropionate de méthyle et l'isopentylphénylcétone conduit en prépondérance au diastéréoisomère thréo.

En ce qui concerne la détermination des configurations relatives des β -hydroxyesters diastéréoisomères 8, une filiation chimique supplémentaire nous paraît superflue, car par un raisonnement analogue à celui développé dans le cas des δ -amino β -hydroxyesters,⁷ nous pouvons relier le sens de la non-équivalence des groupements méthoxy diastéréotopiques (ou les groupements méthyles) à la configuration relative des β -hydroxyesters diastéréoisomères 7 et 8, ce qui nous amène à conclure que l'addition du même réactif de Réformatsky sur l' ω -cyclohexylpropiophénone conduit bien à l'isomère thréo prépondérant.

CONCLUSION

Nous avons montré dans ce travail que l'addition du réactif de Réformatsky issu de l' α -bromopropionate de méthyle sur diverses phénylalkylcétones, conduit dans tous les cas étudiés, à l'obtention de β -hydroxyesters diastéréoisomères où l'isomère thréo est prépondérant; et que la longueur de la chaîne carbonée modifie peu les proportions relatives des diastéréoisomères formés.

Nous avons d'autre part déterminé les configurations relatives des β -hydroxyesters 7 et 8 respectivement par une filiation chimique et par une comparaison des différences de déplacements chimiques observées sur leurs spectres de RMN.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mesures physiques

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés au banc Kofler. Les spectres infrarouge 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. Les valeurs mentionnées sont exprimées en ppm avec: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet. Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées à l'aide d'un appareil Varian Aerograph 2700 en utilisant une colonne de Chromosorb W,AW. 60/80 imprégnée à 10% de carbowax 20 M. Tous les composés nouveaux pour lesquels une formule moléculaire explicite est indiquée, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0.2\%$ au plus.

Mode opératoire standard (décrit en Ref. 1)

Toutes les opérations ont été conduites à partir de 0.09 mole de bromoester, 0.10 at.g de zinc et 0.03 mole de cétone dans le mélange éther/benzène (3/10).

Phényl-3 diméthyl-2,6 hydroxy-3 heptanoate de méthyle 7

$E_{0.18} = 115-6^\circ$, Rdt: 74%; $C_{16}H_{24}O_3$; IR (neat) 3480, 1730, 760, 700 cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$, TMS) thréo-érythro δ 3.35 et 3.75 (3H, s, OCH_3), 1.35 et 0.95 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3); 3.97 et 3.65 (1H, s, OH); 3.05 et 2.85 (1H, q, CH); 7.3 (5H, s, C_6H_5).

Phényl-3 méthyl-2 cyclohexyl-5 hydroxy-3 pentanoate de méthyle 8

$E_{0.32} = 120^\circ$, Rdt: 88%; $C_{19}H_{28}O_3$; IR (neat) 3500, 1715, 765, 700 cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$, TMS) thréo-érythro δ 3.4 et 3.75 (3H, s, OCH_3); 1.35 et 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3); 3.05 et 2.85 (1H, q, CH); 3.95 et 3.75 (1H, s, OH); 7.3 (5H, s, C_6H_5).

β -Cyclohexylpropiophénone 4¹⁶

Réaction de Friedel-Crafts selon Ref. 15 à partir du chlorure de l'acide β -cyclohexylpropionique ($E_{16} = 107-8^\circ$) ($n_D^{25} = 1.4702$). $E_{0.16} = 107-110^\circ$, Rdt: 62%, F = $32-3^\circ$. IR (Nujol) 1680, 1595, 1580, 730, 680 cm^{-1} .

Isopentylphénylcétone 3

Réaction de Friedel-Crafts selon Ref. 15 à partir du chlorure

de l'acide isopropioïque ($E_{50} = 57-8^\circ$). $E_{22} = 94-5^\circ$, Rdt: 55%, $n_D^{25} = 1.5095$ (litt.¹⁷ $n_D^{20} = 1.533$). IR (neat) 1665, 1595, 1580, 730, 680 cm^{-1} .

Phényl-3 diméthyl-2,6 hydroxy-3 heptanol 9

Les β -hydroxyesters 7 (4.4 g; 16.6 mmoles) sont réduits par une solution étherée de LiAlH_4 (16.6 mmoles). Les glycols 9 sont obtenus quantitativement ($E_{0.62} = 132-5^\circ$). $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$. IR (neat) 3350, 1600, 760, 700 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , TMS) $e = \text{érythro}$, $t = \text{thréo}$. δ 3.5 (6H, m, OCH_2 e , t); OH e , t); 2.65 (2H, OH e , t); 1.9 (10H, m, CH e , t); 2CH_2 e , t); 1.2 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 α , t); 0.85 (15H, m, 2CH_3 e , t ; CH_3 α , e); 7.35 (10H, s, C_6H_5 e , t).

Phényl-3 diméthyl-2,6 méthoxy-1 heptanol-3 10

1.18 g (5 mmoles) des glycols 9 sont chauffés à reflux selon Ref. 18 avec 7.93 g (5.5 mmoles) d'iodure de méthyle en présence de diérite (1.5 g) et d'oxyde d'argent fraîchement préparé (1.19 g; 2.8 mmoles). Après 16 h la réaction est incomplète. On chauffe de nouveau en remettant la mélange glycols/monoéthers dans les mêmes conditions que précédemment. Après 21 h de chauffage, on obtient 1.02 g des β -hydroxyéthers attendus (Rdt: 81%). $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$. CPV (Carbowax 20 M) 180° , temps de rétention: *thréo* (15.5'); *érythro* (17.4'). IR (neat) 3740, 760, 700 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , TMS) $e = \text{érythro}$, $t = \text{thréo}$. *érythro-thréo* δ 4.1 et 3.85 (1H, s, OH); 3.3 et 3.1 (3H, s, OCH_3); 3.2 (4H, m, OCH_2 e , t); 1.8 (10H, m, CH e , t); 2CH_2 e , t); 1.2 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 α , t); 0.8 (15H, m, 2CH_3 e , t ; CH_3 α , e); 7.3 (10H, s, C_6H_5 e , t).

Phényl-1 méthyl-2 hydroxy-3 propanone 11.¹²

40.2 g (0.3 mole) de propiophénone et 18 g (0.6 mole) de paraformaldéhyde sont versés dans 200 cm^3 de méthanol contenant 0.8 g de bicarbonate de sodium solide en suspension. On agite et chauffe 24 h à $50-60^\circ$. La solution est refroidie, versée dans 500 cm^3 d'eau (+1 cm^3 AcOH). La phase aqueuse est extraite au benzène. Les phases benzéniques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, évaporées. Le brut de réaction obtenu (42.6 g) est distillé soigneusement sous vide moyen ($E_{1.3} = 110-111^\circ$) et on obtient 19.5 g (Rdt: 40%) du cétole attendu ($n_D^{25} = 1.5415$). IR (neat) 3360, 1650 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , TMS) δ 1.2 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3); 2.75 (1H, t, OH); 3.65 (1H, m, CH); 3.8 (2H, m, OCH_2); 7.5 et 7.95 (5H, m, C_6H_5).

Addition des organomagnésiens sur le β -cétole 11.¹²

L'iodure de méthyl magnésium (ou le bromure d'isopentyl magnésium) (0.17 mole) en soln étherée, est versé dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule de Mariotte et d'une agitation mécanique. La réaction est conduite sous atmosphère d'azote. L'organomagnésien est refroidi dans un bain eau-glace, et 7 g (0.042 mole) de cétole dissous dans 40 cm^3 d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte (1.5 h). L'addition terminée, la solution est agitée à température ambiante (75°) puis hydrolysée en versant dans un mélange eau-glace-solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est décantée, extraite à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une saumure de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, évaporées. Les β -glycols 12 (ou 9) sont obtenus quantitativement sans trace du β -cétole de départ. Le dosage est effectué directement sur ces produits bruts.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. Lucas et J. P. Guetté, Partie I, *J. Chem. Res.* sous presse.
- ²M. Lucas et J. P. Guetté, Partie IV, *Tetrahedron* **34**, 1685 (1978).
- ³J. Canceill, J. J. Basserliet et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1024 (1967).
- ⁴Y. Beziat et M. Mousseron-Canet, *Ibid.* 1187 (1968).
- ⁵F. Gaudemar-Bardone et M. Gaudemar, *Ibid.* 2088 (1969), et références citées.
- ⁶A. Balsamo, P. L. Barilli, P. Crotti, M. Ferretti, B. Macchia et F. Macchia, *Tetrahedron Letters* 1005 (1974).
- ⁷M. Lucas et J. P. Guetté, Partie II, *Tetrahedron* **34**, 1675 (1978).
- ⁸M. Lucas et J. P. Guetté, à paraître, Partie V.
- ⁹R. K. Sehgal, R. U. Koenigsberger et T. J. Howard, *Tetrahedron Letters* 4173 (1974), et références citées.
- ¹⁰Y. Murakami et J. Sunamoto, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1231 (1968).
- ¹¹T. J. Leitereg et D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4019 (1954).
- ¹²H. E. Zimmerman et J. English, *Ibid.* **76**, 2294 (1954).
- ¹³J. Canceill, J. Gabard et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2653 (1966).
- ¹⁴D. J. Cram et K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2748 (1959).
- ¹⁵A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry Chemistry*, pp. 729-732. Longmans Green (1962).
- ¹⁶D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **36**, 1838 (1971).
- ¹⁷R. L. Shriner et T. A. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 1267 (1930).
- ¹⁸R. Haller et H. J. Schneider, *Arch. Pharm.* **307**, 31 (1974).