

EFFETS ELECTRONIQUES EN STEREOCHIMIE—III

RÉDUCTION ASYMÉTRIQUE DE PHÉNYLALKYLCÉTONES DIVERSEMMENT SUBSTITUÉES PAR DES ORGANOMAGNÉSIENS AROMATIQUES CHIRAUX

JOËL CAPILLON

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

et

JEAN-PAUL GUÉTTÉ*

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

(Received in France 19 July 1978)

Résumé—La réduction des phénylalkylcétones $p\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{COR}$ ($X = \text{H}$; $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $^1\text{C}_3\text{H}_7$, $^1\text{C}_4\text{H}_9$ et $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $X = \text{CH}_3$, OCH_3 , Cl , CF_3) par des organomagnésiens aromatiques chiraux $p\text{-YC}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{MgCl}$ ($Y = \text{H}$, OCH_3 , CF_3) conduit aux phénylalkylcarbinols correspondants, optiquement actifs. Le sens et l'importance de l'induction asymétrique dépend des effets électroniques des substituants du magnésien et/ou de la cétone.

Abstract—The asymmetric reduction of phenylalkylketones $p\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{COR}$ ($X = \text{H}$, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $^1\text{C}_3\text{H}_7$, $^1\text{C}_4\text{H}_9$ and $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $X = \text{CH}_3$, OCH_3 , Cl , CF_3) with chiral aromatic Grignard reagents $p\text{-YC}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{MgCl}$ ($Y = \text{H}$, OCH_3 , CF_3) give optically active phenylalkylcarbinols. The absolute configuration and the enantiomeric excess depends on electronic effects of substituents carried by the organomagnesium reagent and/or ketone.

Dans un précédent mémoire de cette série¹ nous avons démontré la nette influence des facteurs électroniques sur le cours de la réduction asymétrique des benzophénones diversement substituées en para (et para') par des organomagnésiens aromatiques chiraux. L'importance imprévisible des rendements optiques que nous avons observés dans certains cas nous a incités à étudier l'influence des substituants dans le cas des réductions de phénylalkylcétones parasubstituées par les mêmes magnésiens eux-mêmes substitués ou non en para. Il nous a paru intéressant de chercher à savoir si les effets de substituant observés dans le cas des réductions de benzophénones pouvaient se manifester aussi nettement au cours de la réduction de phénylalkylcétones, substrats au sein desquels la différence d'encombrement entre le groupe alkyle et le noyau aromatique peut-être grande.

Pour réaliser cette étude nous avons choisi d'utiliser comme agents réducteurs ceux que nous avons déjà utilisés pour réduire diverses benzophénones: le magnésien du chloro-1 phényl-2 butane 1 et ses analogues substitués en para par un groupe électrodonneur (2, $Y = \text{OCH}_3$) ou attracteur (3, $Y = \text{CF}_3$).

A l'aide de ces magnésiens, nous avons réduit les cétones 4, 5 et 6 dont la réduction par le magnésien 1 avait déjà été décrite par Mosher² et les propiophénones 7 à 10 substituées en para par des groupes électrodonneurs (7, $X = \text{CH}_3$ et 8, $X = \text{OCH}_3$) ou électroattracteurs (9, $X = \text{Cl}$ et 10, $X = \text{CF}_3$).

Réductions

Comme pour les réductions de benzophénones, nous avons utilisé au cours de cette étude des conditions de réduction analogues à celles qui ont été décrites par Mosher.² L'isolement et la purification des phénylalkylcarbinols à partir des mélanges complexes obtenus au

*Groupe de recherche No. 20 du C.N.R.S. associé au Collège de France.

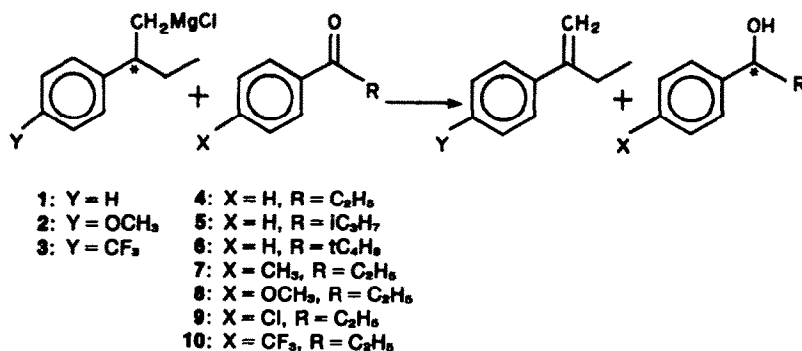


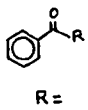
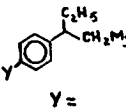
Schéma 1.

terme des réductions a été réalisée par chromatographie préparative. Les rendements chimiques sont déterminés par RMN en présence d'un étalon interne. Ils sont d'autant plus élevés que l'hydrogène benzylique du magnésien réducteur est plus mobile.

Le Tableau 1 rassemble les résultats des réductions des phénylalkylcétone non substituées 4-6 par les magnésiens 1-3 tous optiquement purs et de configuration S. Les rendements chimique variant de 30-95% et les rendements optiques variant de 16-84% selon les cas. La configuration absolue des alcools obtenus est S sauf dans le cas de la réduction de la pivalophénone 6 par le magnésien trifluorométhylé 3 où l'alcool isolé possède la configuration R.

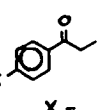
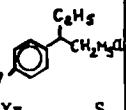
Dans le Tableau 2, nous avons regroupé les résultats des réductions asymétriques des propiophénones par les mêmes magnésiens 1-3 S, optiquement purs. Les propriétés chiroptiques des alcools provenant des réductions des cétones 7-10 n'étaient pas connues. Nous avons donc déterminé la composition énantiomérique des échantillons d'alcools partiellement dédoublés par RMN en présence de complexe chiral de terre rare Eu(dcm), proposé par Whitesides.³ Les configurations absolues des alcools ont été déterminées par la méthode de Horeau⁶ en admettant que le noyau aromatique demeure toujours plus "encombrant" que le reste alkyle quelle que soit la nature des substituants portés par ce noyau. La validité de cette hypothèse a été plusieurs fois démon-

Tableau 1. Réduction des phénylalkylcétone

Essais	 R =	 Y =	Rdt. Chim. %	Alcools		
				$[\alpha]_D$	Rdt. Opt. %	Conf. Abs.
<u>1</u>	C ₂ H ₅	H	67	-14,1 a	50	S
<u>2</u>		OCH ₃	62	-22,7 b	57	S
<u>3</u>		CF ₃	30	- 8,9	22	S
<u>4</u>	iC ₃ H ₇	H	76	-38,5 c	81	S
<u>5</u>		OCH ₃	81	-40	84	S
<u>6</u>		CF ₃	39	-27,6	58	S
<u>7</u>	tC ₄ H ₉	H	89	- 5,8 d	16	S
<u>8</u>		OCH ₃	95	- 5,8	16	S
<u>9</u>		CF ₃	57	+ 9,8	27	R

^aliq, l = 1, 22° lit.³: 28.1°; ^bc = 4.6, C₆H₆, 20° lit.⁴: 40°; ^cc = 5, éther, 20° lit.³: 47.7°; ^dc = 9.6, éther, 27° lit.³: 36.2°.

Tableau 2. Réduction asymétrique des propiophénones substituées en para

Essais	 X =	 Y =	Rdt. Chim. %	Alcools		
				$[\alpha]_D$ st	Rdt. Opt. %	Conf. Abs.
<u>1</u>	H	H	67	-14,1	50	S
<u>2</u>	—	OCH ₃	62	-22,7	57	S
<u>3</u>	—	CF ₃	30	- 8,9	22	S
<u>10</u>	CH ₃	H	39	-20,4	52	S
<u>11</u>	—	OCH ₃	55	-22,4	54	S
<u>12</u>	—	CF ₃	29	- 4,5	10	S
<u>13</u>	OCH ₃	H	45	-17,2	51	S
<u>14</u>	—	OCH ₃	53	-17,6	51	S
<u>15</u>	Cl	H	58	-10,4	43	S
<u>16</u>	—	OCH ₃	76	- 9,3,	36	S
<u>17</u>	CF ₃	H	61	- 4,8	22	S
<u>18</u>	—	OCH ₃	89	- 4,8	22	S
<u>19</u>	—	CF ₃	49	- 2	10	S

^aPour les résultats des essais 1, 2 et 3 voir les notes du Tableau 1; pour les autres résultats, c = 5, C₆H₆.

trée.⁷ La configuration absolue des alcools obtenus est toujours S, les rendements optiques varient considérablement de 10–57%.

En considérant globalement les résultants obtenus dans les deux séries d'expériences il apparaît nettement que l'importance de l'induction asymétrique observée dans ce type de réaction dépend étroitement de la nature des substituants portés par le noyau aromatique de la cétone et (ou) du magnésien. Dans un cas nous avons même pu mettre en évidence une inversion du sens de l'induction asymétrique.

DISCUSSION

Pour tenter de rendre compte de l'ensemble des phénomènes que nous avons observés au cours de ce travail nous analyserons les variations de rendements optiques observés sans chercher à expliquer telle ou telle valeur particulière de rendements optiques (bien que nous nous soyons assurés de la reproductibilité de nos résultats dans le cadre strict des conditions expérimentales que nous avons utilisées).

L'existence des phénomènes d'induction asymétrique repose en effet sur l'existence de faibles différences d'énergie des états de transition diastéréoisomères. Il peut paraître illusoire de chercher à rendre compte de ces faibles variations qui n'excèdent pas quelques centaines de calories à moins de procéder, comme nous avons voulu le faire, par comparaisons successives d'exemples suffisamment voisins.

Dans le cas de la réduction des cétones 4, 5 et 6 (essais, 1, 4 et 7) par le magnésien non substitué 1, nous retrouvons les rendements optiques observés par Mosher.² Pour interpréter ces résultats, cet auteur a proposé les modèles d'états de transition diastéréoisomères du Schéma 2.

L'auteur considère que le noyau aromatique de la cétone est plus encombrant que le reste alkyle quel que soit celui-ci. De même le noyau aromatique du magnésien est plus encombrant que le groupement éthyle. Dans ces conditions l'état de transition E_A^\ddagger au sein duquel les noyaux aromatiques sont éloignés l'un de l'autre est favorisé par rapport à E_B^\ddagger .

Nous avons retenu ces mêmes modèles d'état de transition pour rendre compte du cours stérique de la réduction des cétones 4–10 par les magnésiens 1, 2 et 3. Lorsqu'on substitue en para le noyau aromatique du magnésien on augmente aussi très faiblement son encombrement. On doit donc s'attendre à une légère augmentation du rendement optique quand on utilise des magnésiens substitués. C'est effectivement ce que l'on observe quand $Y = OCH_3$ (essais 2, 5 et 8). En revanche,

si $Y = CF_3$, on constate une forte diminution du rendement optique quand $R = C_2H_5$ ou C_3H_7 (essais 3 et 6). Lorsque $R = C_4H_9$ (essai 9) on observe une inversion de configuration par rapport aux cas précédents, ce qui signifie que l'état de transition favorisé est E_B^\ddagger et non plus E_A^\ddagger . Il apparaît donc impossible de rendre compte des réductions asymétriques par le magnésien trifluorométhylé 3 en ne prenant en considération que la seule notion d'encombrement stérique.

Dans le cas des réductions des propiophénones substituées, nous obtenons uniquement des alcools de configuration S. L'état de transition privilégiée est donc E_A^\ddagger où les noyaux aromatiques sont éloignés. L'introduction d'un substituant sur l'un des noyaux aromatiques (et a fortiori sur chacun des noyaux des espèces réagissantes) devrait augmenter le rendement optique des réductions. Cela est le cas si $X = CH_3$ ou OCH_3 , lorsque $Y = H$ ou OCH_3 (essais 10, 11, 13 et 14).

En revanche si l'on introduit des groupes tels Cl ou CF_3 , le rendement optique chute considérablement (essais 12, 15 et 19). Là encore, la seule notion d'encombrement stérique ne suffit pas à rendre compte des variations de rendement optique.

Essai d'interprétation

Dans le cas de la réduction de benzophénones substituées en para par les magnésiens 1, 2 et 3, nous avons expliqué les résultants que nous avons obtenus en postulant l'existence d'interactions donneur-accepteur entre les noyaux aromatiques au sein de l'état de transition favorisé. La géométrie des complexes activés proposés par Mosher permettait d'envisager l'existence de telles interactions: le noyau aromatique du magnésien avait obligatoirement un autre noyau aromatique face à lui dans un plan sensiblement parallèle, la distance entre les noyaux étant de 3.4 Å environ.⁸ Pour les substrats étudiés ici, l'intervention d'une telle interaction ne peut avoir lieu que dans l'état de transition E_B^\ddagger pour le stabiliser (ou le destabiliser). A l'aide de cette hypothèse, examinons maintenant nos résultats dans les deux séries.

Puisque l'état de transition E_A^\ddagger est favorisé cela signifie que le noyau aromatique donneur du magnésien est éloigné du noyau aromatique de la cétone, celui-ci peut donc être considéré comme donneur. La substitution du noyau aromatique du magnésien par OCH_3 renforce son caractère donneur et favorise E_A^\ddagger le rendement optique doit augmenter ce que l'on constate effectivement. Inversement la substitution du noyau aromatique du magnésien par CF_3 diminue son caractère donneur et diminue l'écart énergétique entre E_A^\ddagger et E_B^\ddagger le rendement optique doit diminuer ce qui est bien le cas.

Dans le cas des propiophénones monosubstituées en para, nous prendrons comme référence la réduction de la propiophénone par le magnésien non substitué 1. Nous avons vu plus haut que l'état de transition favorisé est E_A^\ddagger et que les deux noyaux aromatiques doivent donc être considérés comme donneurs. Les substituants qui accentueront le caractère donneur du noyau aromatique de la cétone ($X = CH_3$ ou OCH_3) doivent entraîner une augmentation du rendement optique ce qui est bien le cas. Par contre les substituants qui diminuent le caractère donneur de la cétone tendent à stabiliser E_B^\ddagger et doivent entraîner la baisse du rendement optique que nous constatons effectivement.

Ce raisonnement valable si $Y=H$, reste utilisable si l'on renforce le caractère donneur du noyau aromatique du magnésien par substitution par OCH_3 . On constate même

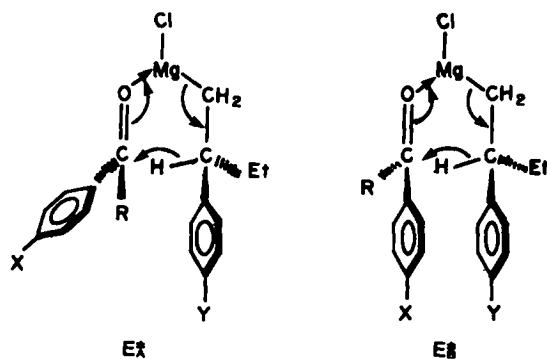


Schéma 2.

dans deux cas la légère augmentation normalement attendue.

Par contre si le noyau aromatique du magnésien est substitué par CF₃, son caractère donneur diminue et de ce fait la répulsion entre les noyaux aromatiques doit diminuer, le complexe activé E‡ se trouve donc moins défavorisé ce qui doit entraîner une baisse du rendement optique. C'est bien ce que nous observons.

Il convient de remarquer, comme nous l'avons déjà fait dans le cas de la réduction asymétrique des benzophénones substituées, qu'il est possible de rendre compte de tous les résultats que nous avons obtenus en formant l'hypothèse suivante: un substituant donneur augmente "l'encombrement apparent" du noyau aromatique qui le porte. Inversement, un substituant accepteur diminue ce même encombrement. Il est ainsi possible d'expliquer les variations de rendement optique que nous observons et il serait évidemment séduisant de retenir cette hypothèse si elle pouvait s'appuyer sur des considérations théoriques solides.

CONCLUSION

Il apparaît que nos travaux mettent nettement en évidence l'influence des substituants des noyaux aromatiques sur les modes de reconnaissance intermoléculaire au sein des états de transition diastéréoisomériques. Nous sommes conscients du fait que malgré leur efficacité, les hypothèses que nous formulons pour rendre compte des phénomènes que nous avons observés, constituent les jalons d'une progression vers une théorie dont la nécessité s'impose désormais.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 141M. La CPV a été réalisée sur un Varian Aerograph 1520 ou 2700 (colonne remplie de Carbowax 20M; 10%). Les chromatographies préparatives gazeuses ont été effectuées sur un appareil Perkin-Elmer F21 et les chromatographies préparatives sur colonne de gel de silice sous pression à l'aide d'un

appareil chromatospac de Jobin-Yvon. Les mesures de détermination de pureté optique par RMN ont réalisées avec spectrographe Varian HA100 dans des solutions de CCl₄ 0.2M.

Les cétones 4, 5, 7, 8 et 9 sont commerciales (Aldrich) et leur pureté a été contrôlée. La pivalophénone a été préparée selon la littérature⁷ et purifiée par l'intermédiaire de son oxime.

p-Trifluorométhylpropiphénone 10

Au magnésien du *p*-trifluorométhylbromobenzène préparé à partir de 22.5 g (0.1 mol) de dérivé bromé et 2.67 g (0.11 atg) de magnésium dans 140 cm³ d'éther (reflux 30 min), on additionne 5.59 g (0.01 mol) de propionitrile dissous dans 100 cm³ d'éther. On laisse au reflux pendant 4h. Après refroidissement, on hydrolyse par HCl et on laisse sous agitation pendant une nuit. La cétone est extraite. Après traitement habituel et distillation on obtient 14.4 g (71%) de cétone Eb₁₀ 93-94° F 32-33° (Micro-analyse). Les dérivés chlorés ont été préparés selon les méthodes déjà décrites.^{1,2} Les magnésiens et les réductions ont été réalisés selon les méthodes déjà décrites. Les alcools sont isolés par chromatographies soit gazeuses pour les essais 1, 2, 4, 5, 7 et 8 soit sur colonne de gel de silice. La pureté des alcools est vérifiée ensuite par CPV.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. Capillon et J. P. Guetté, *Tetrahedron* 35, 1807 (1979).
- ²J. S. Birwistle, K. Lee, J. D. Morrison, W. A. Sanderson et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 29, 37 (1964).
- ³R. McLeod, F. J. Welch et H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 876 (1960).
- ⁴J. Kenyon, S. M. Partridge et H. Philips, *J. Chem. Soc.* 207 (1913).
- ⁵M. D. McCreary, D. W. Lewis, D. L. Wernick et G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 2038 (1974).
- ⁶A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 605 (1961); 965 (1962); A. Horeau et H. B. Kagan, *Tetrahedron* 20, 2431 (1964).
- ⁷R. Weidmann et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 117 (1967); A. Schoofs, R. Weidmann, A. Collet et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2031 (1976).
- ⁸R. Foster, *Organic Charge Transfer Complexes*. Academic Press, London (1969).
- ⁹A. Willemart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 873 (1935).