

EFFETS ELECTRONIQUES EN STEREOCHIMIE—II*

REDUCTION ASYMETRIQUE DE BENZOPHENONES SUBSTITUEES

J. CAPILLON

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones (GR No. 20 CNRS), Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France

et

J. P. GUETTÉ*

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

(Received in France 19 July 1978)

Résumé—Les benzophénones $p\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-CO-C}_6\text{H}_5$ ($X = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Br}, \text{CF}_3$) et $p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-p'-Z}$ ($Z = \text{CH}_3, \text{Br}$) ont été réduites asymétriquement par les organomagnésiens chiraux $p\text{-Y-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{MgCl}$ ($Y = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{CF}_3$) pour donner des benzhydrols de puretés optiques pouvant atteindre 37%. La configuration absolue des benzhydrols dépend de la nature des substituants portés par les réactants, l'effet des substituants est discuté en supposant l'intervention d'une interaction du type donneur-accepteur entre les noyaux aromatiques au sein des états de transition diastéréoisomériques.

Abstract—The asymmetric reduction of benzophenones $p\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-CO-C}_6\text{H}_5$ ($X = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Br}, \text{CF}_3$) and $p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-p'-Z}$ ($Z = \text{CH}_3, \text{Br}$) by chiral Grignard reagents $p\text{-Y-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{MgCl}$ ($Y = \text{OCH}_3, \text{CF}_3$) gives benzhydrols of optical purities which can reach 37%. The absolute configuration of the alcohol depends on the nature of substituents. The substituent effect is discussed through donor-acceptor interactions between the aromatic nuclei in the diastereoisomeric transition states.

Pour rendre compte du mode d'approche du substrat par le réactif dans les réactions asymétriques, les chimistes utilisent des modèles, images aussi fidèles que possible des états de transition. L'analyse des modèles proposés et leur exploitation ont conduit à l'établissement de classifications des groupements d'atomes selon leur influence sur les sens et l'importance de l'induction asymétrique. On constate souvent que le groupement phényle se dérobe à ces tentatives de classification basées sur la seule notion d'encombrement stérique. Dans ce travail, nous avons voulu montrer comment l'encombrement apparent d'un noyau aromatique pouvait être modifié par les effets électroniques des groupements

qui le substituent. Pour cela, nous avons étudié le cours stéréochimique d'une réaction dont le mécanisme et la géométrie de l'état de transition apparaissent bien connus et pour laquelle les effets stériques avaient été largement étudiés. Nous avons choisi comme réaction modèle, la réduction asymétrique de cétones aromatiques par des organomagnésiens aromatiques chiraux, réaction dont le mécanisme a été établi par Mosher *et al.*¹ Dans ce mémoire, pour bien mettre en évidence l'influence des effets électroniques, nous décrivons les résultats obtenus en réduisant des benzophénones mono ou di-substituées en para à l'aide de magnésiens aromatiques chiraux (Schéma 1). Dans le mémoire suivant,² nous décrivons les résultats obtenus en réduisant à l'aide de ces mêmes réducteurs des phénylalkylcétones et des propiophénones substituées en para.

Des essais de réduction de benzophénones substituées

*Ce travail a fait l'objet d'une communication préliminaire, *Tetrahedron Letters* 2409 (1974).

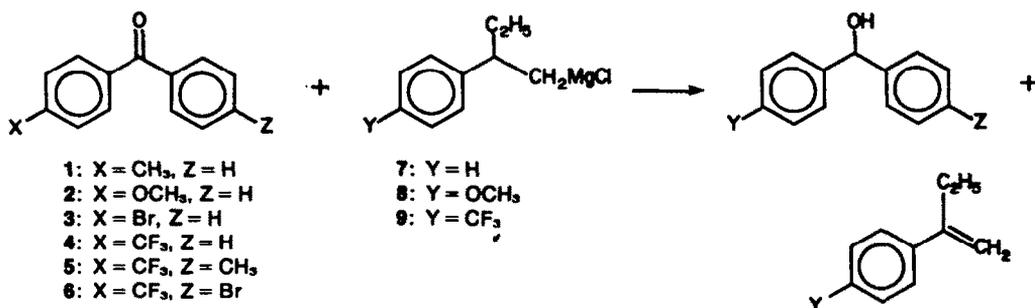


Schéma 1.

ont été tentés par Mosher et Parker³ qui ont utilisé comme réducteur le magnésien du chloro-1 méthyl-2 butane et par Cervinka⁴ qui a employé les complexes LiAlH_4 /aminoalcools chiraux. Ces essais ont échoué lorsque les substituants sont situés en position para. En revanche, la réduction a lieu asymétriquement lorsque la benzophénone est substituée en ortho. Pour expliquer leurs résultats, les auteurs admettent que les effets stériques des substituants en para sont trop faibles pour que le réactif chiral puisse différencier les deux faces de la cétone prochirale. Ces observations nous ont donc incités à utiliser pour notre étude, des benzophénones substituées en para. Ce type de substrat nous paraît effectivement bien adapté pour mettre en évidence l'influence des seuls effets électroniques des substituants puisque les expériences de Mosher et de Cervinka démontrent que les noyaux aromatiques substituant le carbonyle présentent sensiblement le même encombrement au voisinage de ce carbonyle. Les benzophénones monosubstituées en para que nous avons choisies portent soit des groupes électrodonneurs (1 $\text{X} = \text{CH}_3$, 2 $\text{X} = \text{OCH}_3$), soit des groupes électroaccepteurs (3 $\text{X} = \text{Br}$, 4 $\text{X} = \text{CF}_3$). L'une des benzophénones disubstituées en para et para' porte à la fois un groupe accepteur et un groupe donneur (5 $\text{X} = \text{CF}_3$, $\text{Z} = \text{CH}_3$) l'autre benzophénone disubstituée (6 $\text{X} = \text{CF}_3$, $\text{Z} = \text{Br}$) porte deux groupes accepteurs en para et para'. Nous avons utilisé comme réducteurs, le magnésien du S(+)-chloro-1 phényl-2 butane (7 $\text{Y} = \text{H}$) décrit par Mosher³ et ses analogues substitués en para soit par un groupe donneur (8 $\text{Y} = \text{OCH}_3$) soit par un groupe attracteur (9 $\text{Y} = \text{CF}_3$) que nous avons été amenés à préparer. Les réductions conduisent à des benzhydrols plus ou moins dédoublés dont nous avons établi par ailleurs les rotations spécifiques maximales et les configurations absolues.⁶

Préparation des agents réducteurs

Le chloro-1 p-méthoxyphényl-2 butane qui permet de préparer le magnésien 8, a été obtenu à partir de l'acide p-anisylbutyrique, dont la synthèse, le dédoublement et la configuration absolue avaient été décrits par Aaron *et al.*⁷

Il ne nous a pas été possible de reproduire le dédoublement de cet acide par l'intermédiaire de ses sels de cinchonidine dans les conditions décrites par les auteurs cités.⁷ Pour parvenir au dédoublement de cet acide nous avons utilisé l' α -phényléthylamine et il convient de noter que contrairement à ces mêmes auteurs nous avons trouvé que le sel formé par l'acide (+) avec l'amine (-) est moins soluble que celui formé par l'acide (-) et l'amine (-).

L'acide dédoublé 10 est réduit par LiAlH_4 . La préparation du dérivé chloré 12 n'a pu être réalisée selon les conditions décrites par Mosher³ pour l'alcool non substitué. L'alcool traité par SOCl_2 conduit en effet à un mélange de dérivé chloré primaire attendu et de dérivé chloré secondaire produit de transposition du carbocation intermédiaire. La chloration a été réalisée en traitant l'alcool par le mélange $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$.⁸ Cette réaction ne faisant intervenir que le carbone porteur de la fonction hydroxyle, la configuration du carbone adjacent ne doit pas être affectée au cours de la réaction. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons isolé lors de nos réductions, l'alcool qui se forme (en très faible quantité) par oxydation du magnésien (Schéma 2).

A partir de l'acide 10 S(+) optiquement pur, nous récupérons, au terme de la suite de réactions du Schéma 2, un alcool dont la pureté optique n'est plus que de 73%. Ce phénomène a déjà été observé dans le cas du magnésien du chloro-1 méthyl-3 phényl-2 butane, par Schmiegel⁹ qui suppose que la racémisation survient au

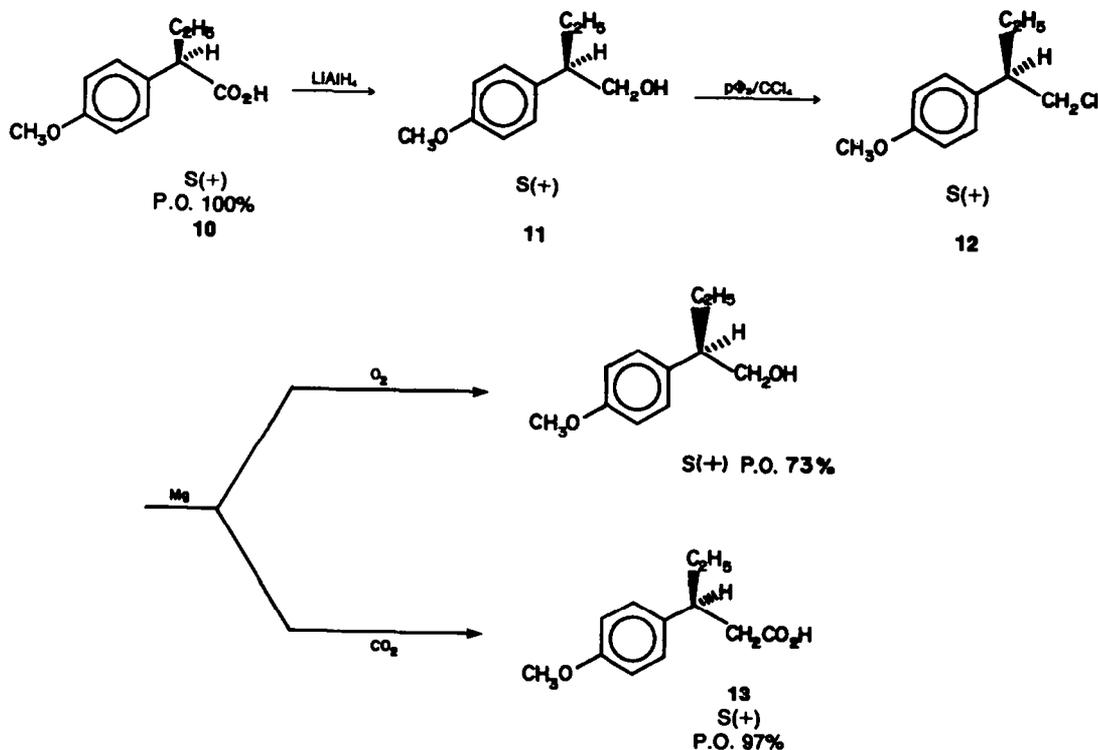


Schéma 2.

cours de l'oxydation du magnésien. Pour s'assurer qu'il en était bien ainsi, nous avons carbonaté une partie aliquote de la solution du magnésien **8** supposé optiquement pur. Nous obtenons ainsi l'acide **13**. Les propriétés chiroptiques de ce composé n'étaient pas connues. Nos résultats démontrent que la configuration absolue de cet acide **13** est S(+). Nous avons pu déterminer la rotation spécifique de **13** en appliquant la méthode calorimétrique de Fouquey et Jacques.¹⁰ Nous trouvons ainsi que la pureté optique de l'échantillon obtenu par carbonatation en magnésien issu de **12** est supérieure à 97%. Le dérivé chloré utilisé pour former le magnésien provenant d'un acide optiquement pur, nous pouvons donc considérer que les diverses réactions (l'oxydation exceptée) que nous mettons en oeuvre s'effectuent sans racémisation.

Chloro-1 p-trifluorométhylphényl-2 butane

Par analogie avec la préparation des dérivés chlorés précédents, nous avons choisi comme intermédiaire de synthèse dédoublable, l'acide p-trifluorométhylphényl-2 butyrique, **17**.

Nous avons synthétisé cet acide en utilisant le Schéma 3 analogue à celui mis au point par Fieser¹¹ pour la préparation de l'aldéhyde α -naphtylpropionique.

Par action du magnésien du p-bromotrifluorométhylbenzène, sur le méthoxy-acétonitrile nous obtenons l' α -méthoxyacétophénone **14**, qui conduit au composé **5** sous l'action d'un large excès de magnésien de bromure d'éthyle. Le traitement du monoéther d' α -glycol **15** par l'acide formique selon Normant et Crisan¹² conduit à l'aldéhyde **16** avec un rendement de 80%. L'acide **17** est obtenu par oxydation de l'aldéhyde **16** par le permanganate de potassium.

Le dédoublement de l'acide **17**, a été réalisé par cristallisation des sels diastéréoisomères formés avec l' α -phényléthylamine dans le méthanol. Comme pour l'acide phényl-2 butyrique et l'acide p-méthoxyphényl-2 butyrique, nous trouvons que le sel le moins soluble est constitué d'acide et d'amine de signes opposés. Pour connaître la rotation spécifique maximale de l'acide **18**, nous avons déterminé la pureté optique d'un échantillon d'ester méthylique partiellement dédoublé par RMN en

présence d'un complexe chiral de lanthanide.¹³ Nous trouvons ainsi que la rotation spécifique maximale de l'acide **18** est $[\alpha]_D^{22} 60 \pm 3^\circ$ ($c = 5$, C_6H_6).

Pour tenter de déterminer avec plus de précision la rotation spécifique maximale de cet acide, nous avons essayé d'appliquer la méthode microcalorimétrique de Fouquey et Jacques.¹⁰ Mais dans ce cas, les antipodes de l'acide forment une solution solide, ce qui rend cette méthode inutilisable. Nous avons alors poursuivi la recrystallisation du sel jusqu'à ce que les échantillons d'acide issus des cristaux ou des eaux-mères aient le même pouvoir rotatoire au terme de deux recrystallisations successives. La rotation spécifique maximale de l'acide **16** obtenu dans ces conditions est $[\alpha]_D^{22} 57.5^\circ$ ($c = 5$, C_6H_6).

Détermination de la configuration absolue de l'acide 16

A notre connaissance, il n'existe pas de méthode chimique suffisamment fiable de détermination directe de la configuration absolue applicable à l'acide trifluorométhylé optiquement actif que nous avons préparé ainsi qu'à l'alcool et au dérivé chloré qui en provient. Nous avons donc tenté d'établir plusieurs corrélations susceptibles de conduire à des composés de configuration connue. Au terme d'une réaction de Baeyer-Villiger sur la méthylcétone correspondant à **18**, on pouvait espérer préparer, avec rétention de configuration,¹⁴ l'acétate du p-trifluorométhylphénylcarbinol dont nous avions déterminé la configuration absolue.² Malheureusement, nous n'avons pas réussi à préparer la méthylcétone sans racémisation. Nous avons aussi tenté de dégrader le noyau aromatique trifluorométhylé par ozonolyse ou par RuO_4 . Dans les deux cas nous n'avons pas obtenu de résultats satisfaisants.

Puisque la dégradation directe du noyau aromatique par oxydation n'apparaissait pas facile, nous avons pensé qu'elle serait plus aisée si elle était effectuée en deux étapes. Dans la réaction de Birch,¹⁵ la présence d'un groupement attracteur sur le noyau aromatique oriente la réduction pour conduire à un cyclohexadiène symétrique.¹⁶ Nous avons supposé qu'il en serait de même si l'on soumettait l'acide **18** aux conditions de la

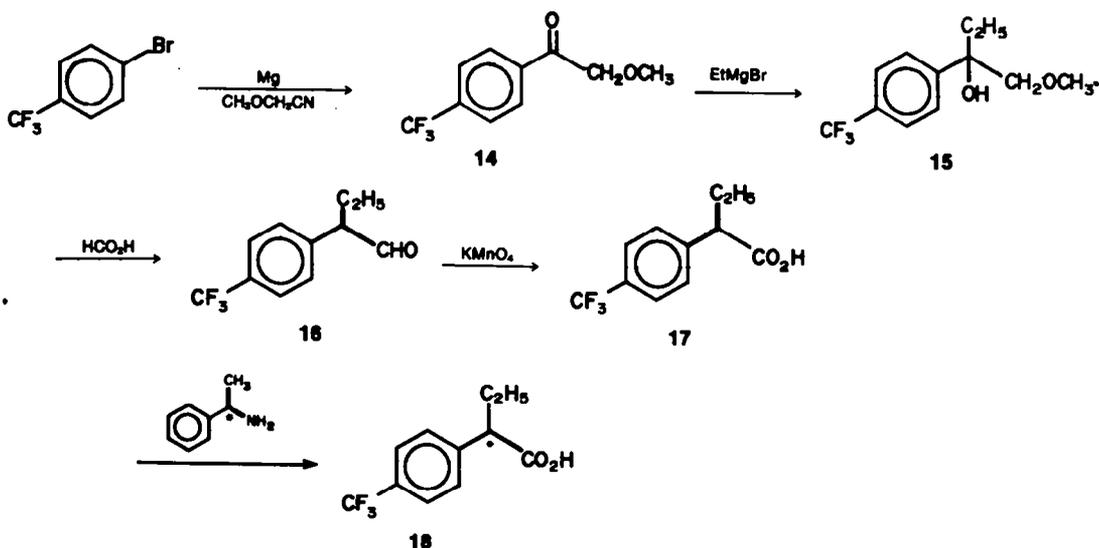


Schéma 3.

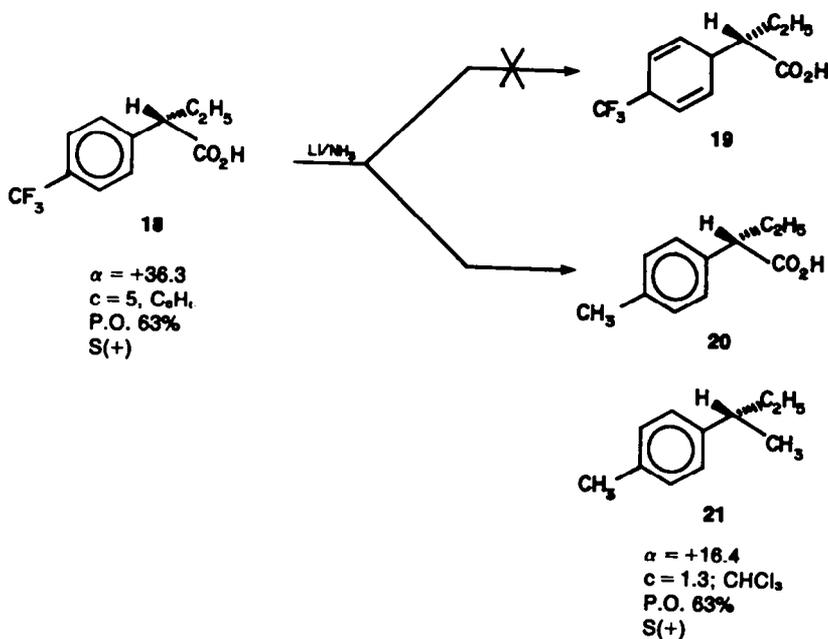


Schéma 4.

réaction de Birch, l'acide attendu 19 pouvant être dégradé par oxydation ce qui éliminerait le groupe trifluorométhyle (Schéma 4).

En fait, après réduction de 18 dans les conditions de Birch, nous récupérons 80% d'acide de départ et 20% d'un acide que nous avons identifié comme étant l'acide p-tolyl-2 butyrique 20. Buu-Hoi¹⁷ a observé que la réduction en CH_3 du groupe CF_3 de l'acide ortho-trifluorométhyl-benzoïque peut être effectuée par action de l'alliage de Raney dans la soude. De même Gilman et Sternbach¹⁸ par $LiAlH_4$ dans l'éther ont montré qu'il était possible de réduire un groupe CF_3 porté par un noyau aromatique activé en ortho ou para par OH ou NH_2 . La réaction que nous avons observée constitue donc un nouveau mode de réduction d'un groupe CF_3 aromatique et nous avons entrepris par ailleurs l'étude plus générale de cette réaction. Grâce à ce résultat inattendu, la corrélation a été facilement achevée en reliant l'acide 20 au p-tolyl-2 butane 21, dont la configuration absolue était connue.¹⁹

Pour réaliser cette corrélation, nous avons utilisé un échantillon d'un acide p-trifluorométhylphényl-2 butyrique dextrogyre dont la pureté optique était de 63%. Au terme des réactions que nous venons de décrire, nous avons obtenu le S(+)-p-tolyl-2 butane de même pureté optique. L'acide p-trifluorométhylphényl-2 butyrique possède donc la configuration S(+).

Nous avons réalisé la transformation de l'acide 18 en dérivé chloré 23 dans des conditions analogues à celles que nous avons décrites plus haut à propos du dérivé chloré méthoxylé 14. Là encore, il était raisonnable de supposer qu'il y avait rétention de la configuration absolue et conservation de la pureté optique lors de la transformation de l'acide en dérivé chloré d'une part et lors des réductions asymétriques d'autre part. Pour vérifier ces hypothèses nous avons synthétisé le p-trifluorométhylphényl-2 butane 24 de deux façons différentes d'une part, le magnésien formé à partir du dérivé chloré 23, a été hydrolysé pour conduire au carbure; d'autre part, l'acide 18 a été transformé en alcool 22, par réduction, le tosylate correspondant donne le

carbure 24 par réduction (Schéma 5). Pour toutes ces réactions nous observons bien la conservation des propriétés chiroptiques (Schéma 5).

Réductions asymétriques

Nous avons réalisé les réductions asymétriques des benzophénone substituées par les magnésiens réducteurs aromatiques chiraux dans des conditions comparables à celles que Mosher⁵ a employées pour réduire asymétriquement diverses phénylalkylcétone par le magnésien 5. Le magnésien est utilisé en quantité stoechiométrique à température ambiante et en solution dans l'éther. Le rendement chimique des réductions varie avec la nature du substituant du magnésien; il est élevé quand le substituant est OCH_3 et diminue lorsque le substituant est le groupe CF_3 . Cette variation du rendement chimique traduit les différences de mobilité de l'hydrogène en position benzylique: plus le substituant du magnésien est électrodonneur plus le transfert d'hydrure est facile.²⁰

Les réductions des benzophénone substituées par les agents réducteurs que nous avons mis en oeuvre conduisent à des benzhydrols optiquement actifs dont la pureté optique et la configuration absolue ont été déterminés en utilisant les résultats de notre étude des propriétés chiroptiques de ces composés.⁶

A partir des résultats regroupés dans le Tableau 1 on peut remarquer que les benzophénone monosubstituées par les groupes donneurs conduisent à des benzhydrols de faible pureté optique (1.5-5.5%) et de configuration absolue R ou S si l'on utilise les magnésiens de même configuration absolue S. Les benzophénone monosubstituées par des groupes attracteurs conduisent à des benzhydrols uniquement R avec des rendements optiques nettement plus élevés (11-32%) que ceux obtenus précédemment. De plus il apparaît que les rendements optiques sont d'autant plus élevés que les substituants sont plus électro-attracteurs.

Il convient de remarquer que la benzophénone substituée sur un noyau par un groupe donneur (CH_3) et sur l'autre noyau par un groupe accepteur (CF_3) conduit à un

benzhydrol de pureté optique particulièrement élevée (37%). Par contre, lorsque les deux noyaux sont substitués par des groupes accepteurs (CF_3 et Br) le rendement optique est nettement inférieur à celui qu'on observe quand un seul des noyaux est substitué par CF_3 .

DISCUSSION

Pour expliquer les résultats stéréochimiques des réductions asymétriques par les organomagnésiens chiraux, Mosher a admis la validité du mécanisme réactionnel proposé par Whitmore.¹ Ainsi Mosher suppose que les effets stériques et électroniques doivent être minimisés au sein d'états de transition diastéro isomères cycliques à six chaînons. L'existence d'un tel intermédiaire cyclique a été confirmée par Fauvarque²¹ dans le cas de la réduction de la phénylisopropylcétone par le magnésien du chlorure d'isobornyle. Il convient toutefois de noter que pour rendre compte de la stéréochimie de la réduction d'alkylidène cyanoacétate ou de malonitriles, Cabaret et Welvar²² ont dû postuler l'existence d'un état de transition dipolaire.

Dans notre cas, étant donné la similitude des produits que nous avons utilisés avec ceux employés par Mosher et ses collaborateurs,¹ nous supposons que les états de transition des réductions asymétriques que nous avons effectuées sont analogues à ceux décrits par ces auteurs. Toutefois, nous tiendrons compte des observations de Fauvarque concernant la géométrie du cycle de transfert. A partir de ces hypothèses, il est possible d'imaginer deux états de transition diastéréoisomères E_A^\ddagger et E_B^\ddagger (Schéma 5).

En utilisant un magnésien de configuration S, l'état de transition E_A^\ddagger conduit à un benzhydrol S tandis que l'état de transition E_B^\ddagger (au sein duquel les noyaux substitués se font face) conduit au benzhydrol-(R-). Si les facteurs stériques étaient déterminants dans ce type de réductions, l'état de transition privilégié serait celui où ils seraient minimisés c'est-à-dire l'état de transition E_A^\ddagger dans lequel le noyau aromatique substitué de la benzophénone est éloigné du noyau aromatique du magnésien. Nous devrions donc toujours obtenir des benzhydrols-(S). Nous n'observons un tel résultat que pour les essais 1, 2 et 4, les rendements optiques restant faibles. Dans tous les autres cas, c'est l'état de transition E_B^\ddagger qui est préféré, le rendement optique pouvant atteindre des valeurs relativement élevées.

Essai d'interprétation

Puisque la prise en considération des seuls facteurs stériques ne permet pas d'expliquer les résultats que nous venons de décrire, nous proposons ici un autre mode d'interprétation.

Si l'on examine les modèles moléculaires représentant les états de transition de nos réductions asymétriques, on peut remarquer que l'un des noyaux aromatiques des benzophénones et celui du magnésien se font face et sont situés dans des plans sensiblement parallèles à une distance de 3.4 Å environ. Cette disposition des noyaux aromatiques est analogue à celle que l'on observe habituellement au sein des complexes moléculaires entre accepteurs et donneurs aromatiques.²³ Ces observations nous amènent à postuler l'existence d'une interaction du type donneur-accepteur entre le noyau aromatique du magnésien et l'un des noyaux aromatiques des benzophénones.

Cette hypothèse nous permet de rendre compte des configurations absolues et des variations du rendement

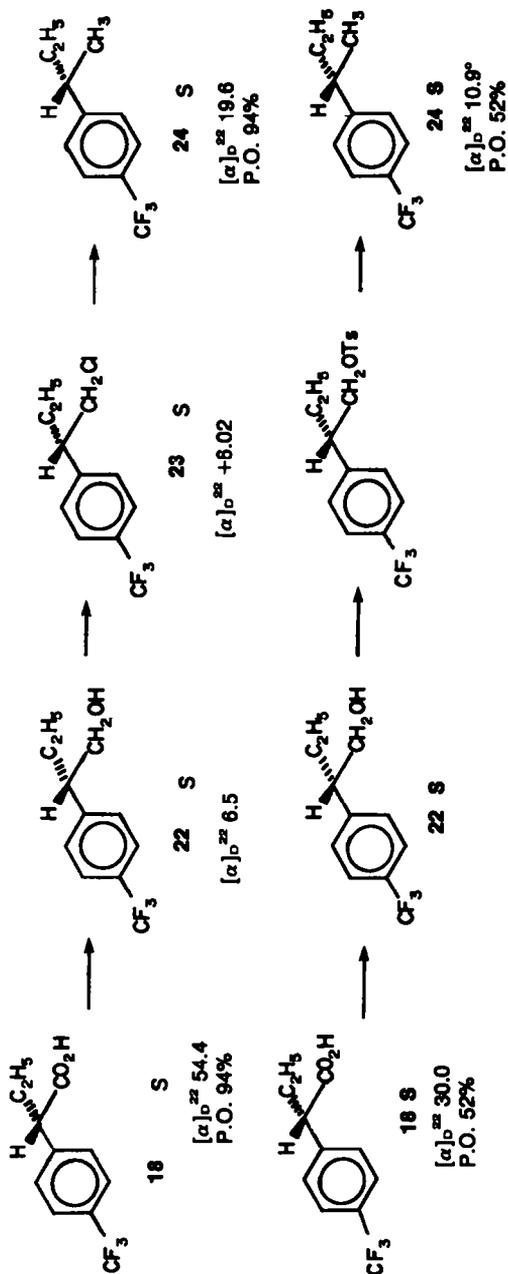
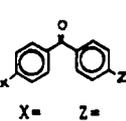
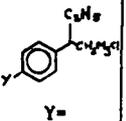


Tableau 1.

Essais			Rdt. Chim. %	$[\alpha]_{436}^{22}$ c=5 C ₆ H ₆	$[\alpha]_{436}^{22}$ max c=5, C ₆ H ₆	Rdt. Opt. %	Conf. Abs. (6)
1	CH ₃ H	H	68	-1,2	21,8	5,5	S
2		OCH ₃	90	-0,8		3,7	S
3		CF ₃	64	+0,9		4,1	R
4	OCH ₃ H	H	60	-0,6	40,6	1,5	S
5		OCH ₃	80	+0,7		1,7	R
6	Br H	H	81	-4,9	42,8	11	R
7		OCH ₃	82	-7,4		17	R
8	CF ₃ H	H	73	-23,2	87,2	27	R
9		OCH ₃	83	-27,7		32	R
10		CF ₃	67	-13,5		15	R
11	CF ₃ CH ₃	OCH ₃	36	34,6		37*	R
12	CF ₃ Br	OCH ₃	47	8,8		15*	S**

*Déterminé par RMN avec Eu(dcm).¹³

**Ce benzhydryol possède la configuration S parce que selon la nomenclature de Cahn-Ingold-Prelog BrC₆H₄- précède CF₃C₆H₄-. En fait la disposition spatiale est la même que pour le benzhydryol obtenu à l'essai 11.

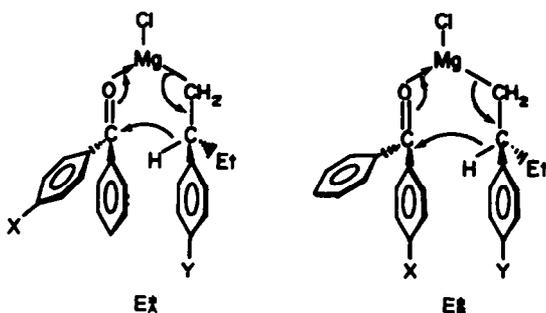


Schéma 6.

optique des réductions asymétriques, c'est-à-dire du sens et de l'importance de l'induction asymétrique dans cette réaction.

On peut en effet considérer que le caractère accepteur des noyaux aromatiques des benzophénones dépend de la nature du substituant en para. Ainsi nous proposons la séquence suivante selon le caractère accepteur croissant: $p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CO} < p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO} < p\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-CO} < p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO}$. Pour les magnésiens, le noyau aromatique peut être donneur (7 et 8) ou attracteur (9) selon la nature et l'importance de l'effet électronique du substituant en para s'ajoutant (CH₃, OCH₃) ou se retranchant à l'effet donneur de la chaîne fonctionnelle.† Nous proposons donc la séquence suivante: $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH} < p\text{-C}_6\text{H}_5\text{-CH} < p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}$. En utilisant les deux séquences précédentes nous pouvons rendre compte du sens de l'induction asymétrique observée au cours des réductions.

Il suffit pour cela de considérer qu'au sein du complexe

activé favorisé, le noyau le plus accepteur du réactif (ou du substrat) fait face au noyau le plus donneur du substrat (ou du réactif).

Dans le cas des magnésiens 7 (X = CH₃) et 8 (X = OCH₃) le noyau donneur de ces réactifs fait face au noyau les plus accepteurs des benzophénones c'est-à-dire les noyaux non substitués pour les cétones 1 et 2 et les noyaux substitués pour les cétones 3 et 4.

Au cours de la réduction des benzophénones p,p'-disubstituées (essais 11 et 12), le noyau trifluorométhylé fait face au noyau donneur du magnésien. La situation est très favorable dans le cas de la cétone 5 substituée par un CH₃ donneur d'un côté et par CF₃ très accepteur de l'autre, nous pouvons expliquer le rendement optique particulièrement élevé que nous observons dans ce cas. Par contre pour la cétone 6 les deux substituants en para sont accepteurs et le résultat observé correspond à celui de la compétition entre ces substituants. Il convient de remarquer que dans ces deux cas, les rendements optiques sont sensiblement égaux à ceux que l'on pourrait prévoir à partir des résultats obtenus à l'aide des benzophénones monosubstituées en admettant l'additivité des effets des substituants sur l'importance de l'induction asymétrique.

L'interprétation des résultats obtenus en utilisant le magnésien trifluorométhylé est un peu plus délicate. Dans le cas de la réduction de la p-méthylbenzophénone on doit admettre que le noyau aromatique du magnésien présente un très faible caractère accepteur vis-à-vis du noyau p-méthylé de la cétone.

Par contre dans le cas de la réduction de la p-trifluorométhylbenzophénone on ne peut rendre compte du résultat observé que si l'on admet que le noyau aromatique du magnésien présente un caractère donneur vis-à-vis du noyau trifluorométhylé, très attracteur, de la cétone.

Cette hypothèse n'est pas incompatible avec les séquences que nous avons proposées. Toutefois il convient de remarquer que plusieurs auteurs¹ ont observé que les réactifs ou les substrats trifluorométhylés pou-

†Ces séquences ont été établies en admettant que l'influence des substituants dépend de la valeur des constantes σ de Hammett qui les caractérise.²²

vaient présenter un comportement singulier au cours des synthèses asymétriques. C'est ainsi que dans le cas de la réduction de la trifluorométhylphénylcétone par le magnésien du chloro-1 phényl-2 trifluorométhyl-2 éthane, Mosher et Dull²⁴ ont du admettre comme état de transition privilégié celui où les groupements trifluorométhylés se font face.

De notre côté nous ne pouvons exclure une interaction "attractive" des groupements CF₃ de la cétone 4 et du magnésien 9, (essai 10) stabilisant le même état de transition que celui que nous estimons favorisé sur la base de notre hypothèse concernant les interactions donneur accepteur.

Au total on peut remarquer que "tout se passe comme si" un substituant donneur augmentait "l'encombrement apparent" du noyau aromatique qui le porte. Inversement un substituant accepteur semble entraîner une diminution de cet "encombrement apparent" du noyau. Cette observation indépendante de toute considération théorique, permet de rendre compte de l'ensemble de nos résultats.

CONCLUSION

Les résultats que nous avons obtenus au cours de cette étude ne peuvent pas être expliqués en considérant simplement qu'un noyau aromatique substitué est plus encombrant qu'un noyau aromatique non substitué. Depuis la publication de nos premiers travaux dans ce domaine, Pirkle²⁵ est parvenu à des conclusions semblables en étudiant une réaction très différente de celle qui a fait l'objet de la présente étude.

Il est possible d'interpréter nos résultats en considérant que "l'encombrement apparent" d'un noyau aromatique dépend des effets électroniques des groupements qui le substituent. Dans le cas des réductions asymétriques que nous avons étudiées, un substituant donneur augmente l'encombrement apparent du noyau aromatique tandis qu'un substituant attracteur le diminue.

Nous avons pu rendre compte de ces variations "d'encombrement apparent" en considérant qu'il peut se développer au sein des états de transition favorisés (ou moins défavorisés) des interactions donneur-accepteur lorsque les noyaux aromatiques portés par le réactif d'une part et le substrat d'autre part, sont convenablement substitués.

Des considérations analogues nous ont permis de rendre compte avec Cabaret²⁶ des résultats surprenants que nous avons observés lors de la réduction asymétrique d'alkylidène-malonitriles par divers magnésiens aromatiques chiraux.

Sans prétendre que nos hypothèses apportent une explication définitivement satisfaisante de nos résultats, nous estimons que nos propositions permettent de considérer sous un nouvel éclairage le rôle des substituants aromatiques au cours des synthèses asymétriques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectrographe Varian HA (100 MHz) avec le TMS comme référence interne et CDCl₃ comme solvant. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 141 M. La CPV a été réalisée sur un Varian Aerograph 1520 ou 2700 (colonne de carbowax 10 M 10%). Les chromatographies préparatives ont été effectuées soit sur plaques de gel de silice soit sur colonne sous pression à l'aide d'un appareil chromatospac de Jobin-Yvon. Les mesures de calorimétrie ont été réalisées sur un Différentiel

Scanning Calorimeter (DSC) de chez Perkin-Elmer. Tous les produits nouveaux présentent une microanalyse correcte.

Les p-méthyl, p-méthoxy et p-bromobenzophénones sont commerciales (Aldrich) et leurs constantes physiques sont en accord avec la littérature.

Préparation des benzophénones

p-Trifluorométhylbenzophénone 4. Au magnésien du p-trifluorométhylbromobenzène, préparé à partir de 9 g (0.04 mol) du dérivé bromé et de 1.14 g (0.047 At g) de magnésium dans 100 cm³ d'éther, on ajoute à la température ordinaire 3.84 g (0.036 mol) de benzaldéhyde dans 40 cm³ d'éther. Après 30 min à reflux, on hydrolyse par HCl dilué et extrait à l'éther. Le produit brut est distillé Eb_{0,4} 122–123° et on obtient 7.8 g (86%) F 61–62° litt²⁷, 61–63°. A 70 cm³ de pyridine anhydre, refroidis à 0°C, on ajoute par petites fractions, en 10 min environ et sous très forte agitation, 6.2 g (0.062 m) de trioxyde de chrome. Le p-trifluorométhylbenzhydrol 5.04 g (0.02 m), dissous dans 30 cm³ de pyridine anhydre, est ajouté en une seule fois. Le mélange est maintenu 30 min sous agitation puis abandonné 24 h. La bouillie noire obtenue est versée dans 300 cm³ d'eau. Après extraction à l'éther, la phase organique est lavée par 4 × 40 cm³ HCl 10% puis par 40 cm³ de solution saturée de NaHCO₃. On obtient ainsi 4.9 g de produit (F 114°) qui est recristallisé dans 40 cm³ d'éthanol à 80% pour donner 4.3 g (86%) de p-trifluorométhylbenzophénone F 116–117°; litt²⁸ 116–118°.

Les benzophénones disubstituées ont été préparées de façon identiques. Le p-méthyl p'-trifluorométhylbenzhydrol (Rdt 72%, F 90°) conduit à la p-méthyl p'-trifluorométhylbenzophénone 5 (Rdt 90%, F 147°) et le p-bromo p'-trifluorométhylbenzhydrol (Rdt 73%, F 86°) conduit à la p-bromo p'-trifluorométhylbenzophénone 6 (Rdt 76%, F 135°).

S(+) p-Méthoxyphényl-2 butanoïque 10

Dans l'éthanol (96%; 1.4 l) chaud sont dissous 194 g (1 mol) d'acide p-méthoxyphényl-2 butyrique.⁷ On ajoute 121 g (1 mol) de (-)-phényléthylamine dissous dans 200 cm³ d'éthanol. Après deux recristallisations, on libère 62.5 g d'acide [α]_D²³ +63.7° (c = 4, éthanol) qui est recristallisé dans un mélange de 125 cm³ hexane et 25 cm³ benzène. On obtient 60.5 g d'acide pur [α]_D²³ +65° (c = 4, éthanol) F = 85° (DSC) Litt⁷ [α]_D²³ +64.5° (c = 4, éthanol) F = 85–86°.

S(+) p-Méthoxyphényl-2 butanol-1 11

L'acide est réduit selon la méthode décrite par Mosher.⁵ A partir de 50 g d'acide, on obtient après distillation, 46.3 g d'alcool Eb_{0,225} 82–83° [α]_D²² +15.04 (liq, l = 1); [α]_D²² +12.4° (c 5, C₆H₆).

S(+) Chloro-1 p-méthoxyphényl-2 butane 12

L'alcool 25 g (0.125 mol) et la triphénylphosphine 65.5 g (0.25 mol) sont dissous dans 300 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre.⁸ On porte doucement à reflux. Au bout de 10 mn environ un précipité blanc commence à apparaître. Le reflux est maintenu pendant 1 h. Les solvants sont chassés et la bouillie résultante est mise en suspension dans le minimum d'éther anhydre. Après filtration et distillation on obtient 24.08 g (87%) de chloro-1 p-méthoxyphényl-2 butane chromatographiquement pur Eb_{0,25} 87.5–88.5°; [α]_D²² +4.76° (liq, l = 1).

S(-) p-Méthoxyphényl-3 pentanoïque 13

30 cm³ de la solution (0.16 M) du magnésien du chloro-1 p-méthoxyphényl-2 butane [α]_D²² +4.76°, sont versés dans un bœcher contenant de la carboglace. On hydrolyse avec de l'eau et on extrait les neutres à l'éther. La phase aqueuse est mélangée avec du noir animal puis filtrée et acidifiée. L'acide est extrait à l'éther. On obtient le p-méthoxyphényl-2 pentanoïque pur F 64–64.5° (DSC); [α]_D²² -20° (c = 5, éthanol absolu).

ω -Méthoxy p-trifluorométhylacétophénone 14

Au magnésien du p-trifluorométhylbromobenzène (préparé à partir de 100 g (0.45 mol) de dérivé bromé, 10.6 g de magnésium 0.435 At g dans 450 cm³ d'éther) refroidi à 0°, on ajoute lentement 31.5 g (0.435 mol) de méthoxyacét-nitrile dissous dans 100 cm³ d'éther. Le mélange est laissé à reflux pendant 2 h puis refroidi et

hydrolysé par $\text{H}_2\text{SO}_4\text{N}$. Après traitement, on obtient 83.3 g de produit brut qui est distillé Eb_{10} 111–112° F 51–52°, $\nu_{\text{C-O}}$ 1695 cm^{-1} .

Méthoxy-1 p-trifluorométhylphényl-2 butanol-2 15

Le magnésien est préparé à partir de 109 g (1 mol) de bromure d'éthyle et de 24.3 g (1 At g) de magnésium dans 400 cm^3 d'éther. A la solution refroidie dans un bain de glace, on ajoute la cétone précédente (125.5 g, 0.576 mol) dans 500 cm^3 d'éther. On porte au reflux pendant 2 h puis à température ambiante pendant une nuit. Le mélange est hydrolysé par HCl 2N, puis extrait à l'éther. Après distillation, on obtient 128.4 g de produit (87%) Eb_8 113–115°.

p-Trifluorométhylphényl-2 butyraldéhyde 16

L'acide formique fraîchement distillé (75 g, 1.6 mol) et l'alcool (56.9 g, 0.23 mol) sont portés au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, on hydrolyse par 200 cm^3 H_2SO_4 N et on laisse sous agitation pendant 4 h. Le mélange est neutralisé puis extrait à l'éther pour donner après distillation 39.3 g (79%) d'aldéhyde Eb_9 101–103°.

p-Trifluorométhylphényl-2 butanoïque 17

L'aldéhyde, 39 g (0.18 mol), est mélangé à 250 cm^3 d'acétone et 350 cm^3 d'eau. On ajoute KMnO_4 (30 g, 0.19 mol) par petites fractions en maintenant à température à 15–20° jusqu'à obtenir une coloration violette persistante. L'excès de permanganate est détruit par NaHSO_3 . La bouillie résultante filtrée est alors acidifiée puis extrait à l'éther. Le produit brut (35.4 g) est recristallisé dans 75 cm^3 de pentane on obtient 22.9 g (55%) d'acide F 46–48° $\text{Eb}_{0.5}$ 113°. (Masse moléculaire (acidimétrie) calc.: 232; Tr.: 230. $\nu_{\text{C-O}}$ 1700 cm^{-1} .)

Dédoublément de l'acide p-trifluorométhylphényl-2 butanoïque

A 65.3 g (0.282 mol) d'acide dissous dans 250 cm^3 méthanol chaud, on ajoute 34.1 g (0.282 mol) de (-)- α -phényléthylamine dissous dans 50 cm^3 de méthanol. Après trois cristallisations, on obtient 10.8 g de sel fournissant 7.1 g d'acide $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +53.6^\circ$ (c = 5, C_6H_6) p.o. 93%. F 36.5° (D.S.C.).

L'acide lévogyre est obtenu après deux recristallisations dans le méthanol de son sel formé avec la d(+)- α -phényléthylamine $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -54.9^\circ$ (c = 5, C_6H_6) F 36.5–37°. 3 g de sel des dernières eaux-mères ont un même pouvoir rotatoire $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -57.5^\circ$ (c = 5, C_6H_6) F 37° (D.S.C.).

p-Tolyl-2 butanoïque 20

Le p-trifluorométhylphényl-2 butanoïque (8.68 g, 0.0374 mol), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +36.3^\circ$ (c = 5, C_6H_6), p.o. 63%, est dissous dans 45 cm^3 d'éthanol absolu. On condense environ 300 cm^3 d'ammoniac. Le sodium (2.83 g, 0.123 At g) est alors ajouté en petits morceaux pour donner une suspension bleu-noir. Après décoloration, 6.7 g (0.123 mol) de NH_4Cl sont additionnés avec précaution. Le mélange est laissé sous agitation pendant 1 h et l'ammoniac est évaporé. Le résidu est dissous dans 100 cm^3 d'eau et la solution est versée sur 70 g de glace acidifiée jusqu'à pH 4 par addition de HCl 10%. Une huile jaune clair précipite et est extraite à l'éther. Après traitement habituel, on obtient 8.05 g de produit brut. La RMN du produit brut présente notamment en plus de signaux de l'acide de départ deux signaux; l'un à 2.3 ppm l'autre à 7.2 ppm. Une petite fraction du produit brut est estérifiée par CH_3N_2 la CPV montre 2 signaux dont l'un (80%) est l'ester méthylique de l'acide de départ. La différence des temps de rétention de ces signaux est sensiblement identique à la différence des temps de rétention des esters méthyliques des acides p-trifluorométhylphénylacétique et p-tolylacétique. La RMN et la CPV nous permettent d'identifier le produit de la réaction comme étant l'acide p-tolyl-2 butyrique.

p-Tolyl-2 butane 21

Le produit brut précédent est distillé pour éliminer la plus grande partie de l'acide trifluorométhylé. Le résidu de la distillation (2 g contenant approximativement 50% de chaque acide) est réduit par LiAlH_4 dans l'éther. Les alcools sont séparés par CCM préparative (Eluant: CHCl_3). On obtient 0.4 g d'alcool contenant encore 10% de produit trifluorométhylé. Les alcools

sont traités par le chlorure de tosylo. Le mélange de tosylates est réduit par LiAlH_4 pour conduire à un mélange de carbures (0.39 g) qui sont séparés par CCM préparative (eluant: hexane). On obtient ainsi 0.21 g de p-tolyl-2 butane $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +16.4^\circ$ (c = 1.3, CHCl_3) p.o. 63%, lit¹⁹, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +29^\circ$ (c = 1.3, CHCl_3).

p-Trifluorométhylphényl-2 butanol 22

Réduction par LiAlH_4 comme pour les acides précédents mais en utilisant une solution étherée. A partir de 13.2 g (0.057 mol) d'acide $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +54.4^\circ$ (c = 5, C_6H_6), p.o. 94%. On obtient 12.45 g d'alcool $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +6.5^\circ$ (c = 5, C_6H_6).

Chloro-1 p-trifluorométhylphényl-2 butane 23

La chloration est effectuée par $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{-CCl}_4$ sur l'alcool brut précédent selon la méthode déjà décrite pour la chloration du p-méthoxyphényl-2 butanol. A partir de 12.1 g d'alcool on obtient après distillation 11.15 g (85%) du chloro-1 p-trifluorométhyl-2 butane E_4 99–101° $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +6.02^\circ$ (liq, l = 1).

p-Trifluorométhylphényl-2 butane 24

7 g (0.30 mol) d'acide p-trifluorométhylphényl-2 butyrique $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +30.0^\circ$ (c = 5, C_6H_6), p.o. 52% sont réduits par LiAlH_4 comme précédemment. L'alcool brut (6.64 g, 0.03 mol) est dissous dans 50 cm^3 de pyridine anhydre et la solution est refroidie à 0°. On ajoute en 5 fois et à intervalle de 2 h, 6 g (0.0315 mol) de chlorure de p-toluènesulfonyle. Le mélange est laissé sous agitation pendant une nuit puis est hydrolysé par 80 cm^3 d'eau et extrait par du dichloro-1,2 éthane. On obtient 9.75 g de produit brut qui est traité par une solution étherée de LiAlH_4 . Après réaction et traitement habituel, on obtient 4.8 g de produit qui sont purifiés par chromatographie préparative solide/liquide sous pression (Eluant: hexane). On isole 3.73 g de p-trifluorométhyl-2 butane pur en CPV $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +21.4^\circ$ (liq, l = 1) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +10.9^\circ$ (c = 5, C_6H_6). Une fraction de la solution du magnésien du chloro-1 p-trifluorométhylphényl-2 butane $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +6.02^\circ$ est hydrolysée. Le produit brut est chromatographié pour donner le p-trifluorométhylphényl-2 butane $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +19.6^\circ$ (c = 5, C_6H_6).

Préparation des magnésiens

Tous les appareils sont séchés pendant une nuit à 130°. Les appareils sont refroidis par un courant d'azote U sec. Une atmosphère d'azote est maintenue pendant toute la durée de la réaction. Le magnésium est placé au fond d'un tricol muni d'un agitateur mécanique à pales en Téflon, d'un réfrigérant surmonté d'un tube desséchant et d'une ampoule de Mariotte. L'éther anhydre est ajouté en quantité suffisante pour recouvrir le magnésium. On introduit 1–2 cm^3 de dérivé chloré pur et quelques gouttes de dibromo-1,2 éthane. Le mélange est chauffé par un bain d'air chaud jusqu'à ce que la réaction commence (environ 10 min). Le reste du dérivé chloré, dissous dans l'éther, est alors introduit goutte à goutte de façon à maintenir un léger reflux. Quand l'addition est terminée, le reflux est maintenu pendant 2.5 h puis le mélange est refroidi à la température ambiante et abandonné pendant 30 min. La solution surnageante est dosée selon la méthode de Job et Reich²⁰ et est 0.2 M environ.

Réduction des cétones

Dans un ballon muni d'un barreau magnétique et sous atmosphère d'azote, on dissout la cétone à réduire dans l'éther anhydre de façon à obtenir une solution 0.4 M. Une partie de la solution de magnésien correspondant au nombre de mole de la cétone à réduire, est additionnée goutte à goutte à 20° et sous agitation. Le mélange est maintenu sous agitation à la même température pendant 18 h et est hydrolysé par une solution saturée glacée de NH_4Cl . Après décantation et 2 extractions à l'éther, la phase étherée est lavée par une solution saturée de NaCl puis séchée sur Na_2SO_4 . L'éther est chassé sous vide sans dépasser 50°. Le rendement chimique est alors déterminé par RMN en comparant le signal du proton benzylique à celui d'un étalon interne: le 1,3,5-trinitrobenzène (Tableau 1). Les benzhydrols sont séparés du produit brut par chromatographie préparative. La pureté chimique des benzhydrols est vérifiée par CCM dans différents systèmes éluants. La pureté optique des benzhydrols est déterminée par polarimétrie (Tableau 1) et est confirmée par RMN en présence du complexe chiral de lanthanide $\text{Eu}(\text{dcm})_3$.¹³

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. D. Morrison et H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, pp. 177-202. Prentice-Hall, New York (1971).
- ²J. Capillon et J. P. Guetté, *Tetrahedron* **35**, 1817 (1979).
- ³H. S. Mosher et E. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4081 (1956).
- ⁴O. Cervinka, V. Suchan et B. Masar, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **30**, 1963 (1965).
- ⁵J. S. Birwistle, K. Lee, J. D. Morrison, W. A. Sanderson et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **29**, 37 (1964).
- ⁶J. Capillon et J. P. Guetté, *Tetrahedron* **35**, 1801 (1979).
- ⁷C. Aaron, D. Dull, J. L. Schmiegel, D. Jaeger, Y. Ohasi et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **32**, 2797 (1967).
- ⁸I. M. Downie, J. B. Holmes et J. B. Lee, *Chem. Ind.* 900 (1966).
- ⁹J. L. Schmiegel, Thèse, *Dissert. Abstr.* **28**, 4507 (1967).
- ^{10a}C. Fouquey et J. Jacques, *Tetrahedron* **23**, 4009 (1967); ^bC. Fouquey et M. Leclerc, *Ibid.* **26**, 5637 (1970).
- ¹¹L. F. Fieser, L. M. Joshel et A. M. Seligman, *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 2134 (1939).
- ¹²H. Normant et C. Crisan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 459 (1959).
- ¹³M. D. McCreary, D. W. Lewis, D. L. Wernick et G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1038 (1974).
- ¹⁴K. Mislow et J. Brenner, *Ibid.* **75**, 2318 (1953).
- ¹⁵A. J. Birch et H. Smith, *Quart. Rev.* **12**, 17 (1958).
- ^{16a}M. Smith, In *Reduction* (Edité par R. L. Augustine). Dekker, New York (1968); ^bM. E. Kuehne et B. F. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4278 (1959).
- ¹⁷N. P. Buu-Hoi, N. D. Xuong et G. N. Bac, *C.R. Acad. Sci., Série C* **287**, 3182 (1963).
- ¹⁸N. W. Gilman et L. H. Sternbach, *Chem. Comm.* 465 (1971).
- ¹⁹V. K. Honwad et A. S. Rao, *Tetrahedron* **21**, 2593 (1965).
- ²⁰C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd Edn, p. 813. Cornell University Press, Ithaca (1969).
- ^{21a}J. F. Fauvarque, *C.R. Acad. Sci., Série C* **272**, 1053 (1971); ^bB. Denise, J. Ducom et J. F. Fauvarque, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 990 (1972).
- ²²D. Cabaret et Z. Welwart, *Chem. Comm.* 1064 (1970).
- ^{23a}L. J. Andrews et R. M. Keefer, *Molecular Complexes in Organic Chemistry*. Holden-Day, San Francisco (1964); ^bR. Foster, *Organic Charge-Transfer Complexes*. Academic Press, Londres (1969).
- ²⁴Référence 1, p. 192.
- ²⁵W. H. Pirkle, M. S. Hoekstra et W. H. Miller, *Tetrahedron Letters* 2109 (1976).
- ²⁶D. Cabaret, J. Capillon et J. P. Guette, *J. Organomet. Chem.* **113**, 215 (1976).
- ²⁷C. van der Stelt, A. H. B. Funcke et W. T. Nauta, *Arzneim. Forsch.* **14**, 964 (1964).
- ^{28a}A. Job et R. Reich, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **33**, 1414 (1923); ^bH. Felkin, *Ibid.* 347 (1951).