

MESURE DE LA RACEMISATION D' α -PHENYLKETONES ACYCLIQUES PAR RMN ^1H ET ^2H

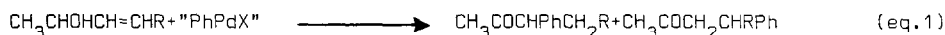
William SMADJA

Laboratoire de Chimie Organique, UA 408, Université Pierre et Marie Curie

4 Place Jussieu 75252 PARIS Cedex Q5

Abstract : Stereospecifically β -deuterated acyclic α -phenylketones, namely the syn- and anti-5,5-dimethyl-3-phenylhexan-2-ones-4- d_1 , have been synthesized by Heck reaction using corresponding deuterium labelled E -allylic alcohols. The ketones obtained can serve for an accurate measurement of racemization of α -arylketones, using ^1H and ^2H NMR spectroscopy.

Lorsque la réaction d'arylation des oléfines catalysée par le palladium (réaction de Heck) $1\text{a}, \text{b}$, est étendue aux alcools allyliques secondaires 1 un mélange de cétones régioisomères 2 et 3 est obtenu 2 (eq.1).



1 a (R=H)	2 (10%)	3 (90%)
b (R=Me) <u>cis</u> et/ou <u>trans</u>	(30%)	(70%)
c (R=tBu) <u>trans</u>	(57%)	(43%)

La régiosélectivité de la réaction de Heck est connue pour être contrôlée par l'effet stérique des substituants de la double liaison 1c . Ainsi, nous avons observé que la teneur de l' α -phénylcétone 2 augmentait régulièrement de 10% à 30% $2,3$ puis à 57% lorsque le substituant terminal R de l'alcool allylique 1 passait de H à Me puis à tBu (eq.1).

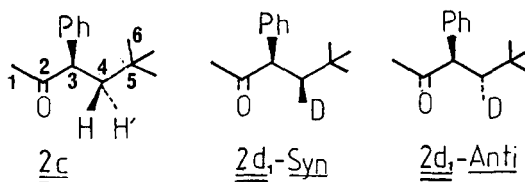
La sélection diastéréofaciale 4 , lors de cette addition catalytique sur la double liaison carbone-carbone de l'alcool allylique 1a , a été étudiée. Elle conduit à la phényl-3-butanone optiquement active 2a 3 . Cette cétone, sensible à l'énolisation, est toujours partiellement racémisée 5 . Une monodeutériation régiosélective de la cétone 2a sur le carbone $\text{C}3^{\text{b}}$ n'a pas permis de mesurer la racémisation de cette cétone, puisque l'effet isotopique primaire du deutérium, lors de l'énolisation de cétones acycliques, dépend très largement du degré de substitution du site énolisé 6 .

Lors d'une synthèse énantiosélective d' α -arylcétones, il convient de pouvoir faire la part du contrôle cinétique (l'énantiosélection) et celle du contrôle thermodynamique (la racémisation). Pour ce faire une mesure précise de cette racémisation est nécessaire, d'autant que les α -arylcétones chirales non racémiques sont d'importants intermédiaires dans la synthèse d'acides propanoïques α -arylés, connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires 7 .

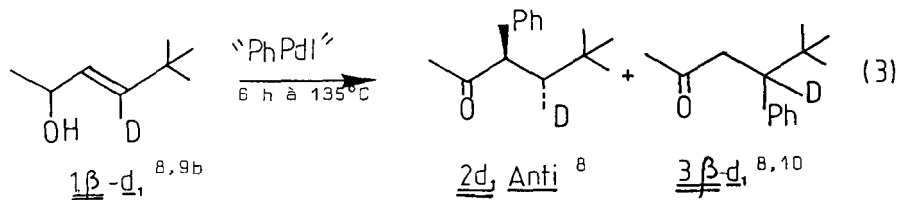
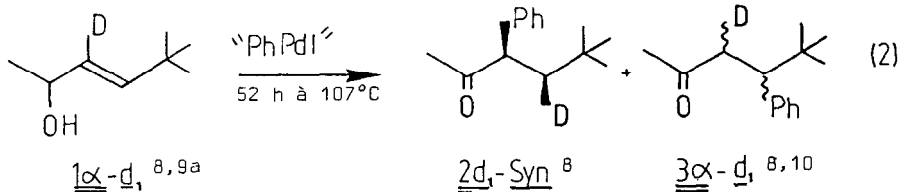
Dans ce travail, la synthèse stéréospécifique et l'analyse RMN ^1H et ^2H de deux phénylcétones β -deutériées diastéréoisomères 2d_1 -syn et anti permettent de proposer une

méthode de mesure précise de la racémisation de cétones acycliques α -arylées.

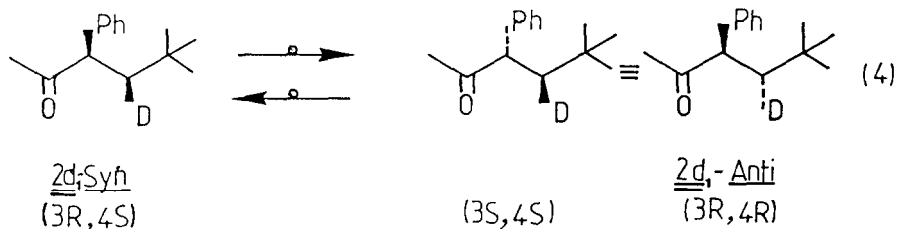
Nous avons tout d'abord constaté que les protons diastéréotopes H4 et H4' de la cétone 2c ci-dessus (eq.1) résonnaient en RMN ^1H à des champs, $\delta\text{H4}=1.48$ ppm et $\delta\text{H4}'=2.33$ ppm, distants de 0.89 ppm. Cette différence de déplacement chimique, la plus forte à notre connaissance pour deux hydrogènes méthyléniques inéquivalents magnétiques, a été mise à profit pour l'analyse spectrale de deux cétones 2d₁-syn et anti stéréospécifiquement deutériées sur le carbone C4.



Etant donné le mécanisme de la réaction de Heck 1a,d,e,f (syn-addition de "PhPdI" suivie d'une série de syn-éliminations et syn-additions de "HPdI"), la synthèse des cétones 2d₁ était tout à fait envisageable par réaction de Heck à partir d'alcools allyliques secondaires régio et stéréosélectivement mono-deutériés 1α-d₁ et 1β-d₁. Nous avons enfin fait appel aux alcools allyliques de configuration E pour éviter le retournement de structure qui est bien connu pour s'effectuer en cours de cette réaction à partir de l'isomère Z (eq.2,3).



Les spectres RMN ^1H (500MHz) ^{13}C des cétones 2d₁-syn et anti ainsi obtenus sont reportés sur la figure 1. Elle montre qu'en plus des stéréoisomères attendus il se fait également et dans chaque cas une part variable de l'autre stéréoisomère. Etant données la stéréospécificité de la réaction de Heck (vide supra), la très faible acidité des protons H4 des cétones 2d₁ et la stabilité configurationnelle des alcools de départ, cette interconversion d'un stéréoisomère en l'autre ne peut donc être due qu'à l'énolisation de ces cétones dans les conditions réactionnelles (eq.4).



Cette épimérisation transformerait, en effet, le stéréoisomère $\underline{2d}_1$ -syn, de configuration (3R,4S) par exemple, en l'isomère (3S,4S) indiscernable de son énantiomère (3R,4R) qui n'est autre que le diastéréoisomère $\underline{2d}_1$ -anti de l'équation 3. Ainsi, par RMN ^1H en milieu isotrope chaque cétone diastéréoisomère $\underline{2d}_1$ constitue le produit de racémisation de l'autre (eq.4).

Les taux d'interconversion des cétones $\underline{2d}_1$, obtenus par intégration des signaux correspondants aux protons diastéréotopes H4 et H4', atteignent 35% à partir de l'alcool $\underline{1\alpha-d}_1$ (fig.1a) et 25% à partir de l'alcool $\underline{1\beta-d}_1$ (fig.1b). Ces taux d'interconversion représentent une mesure précise de la racémisation des cétones $\underline{2d}_1$ -syn et $\underline{2d}_1$ -anti dans les conditions opératoires utilisées qui sont proches de celles de Chalk et Magennis ^{2b} (PhI, PdCl₂, HNaCO₃, DMF).

Pour nous mettre à l'abri des erreurs d'intégration dues à la présence de produits cétoniques non-deutériés, signalés par un astérisque dans la figure 1b, nous avons également enregistré le spectre RMN ^2H (38.4MHz) ¹³ des produits cétoniques $\underline{2d}_1$ syn et anti. Les taux de racémisation obtenus par cette seconde méthode sont en parfait accord avec ceux obtenus par RMN ^1H (comparer les valeurs d'intégration données dans les figures 1 et 2).

Ainsi les cétones diastéréoisomères $\underline{2d}_1$ -syn et anti décrites dans ce travail, obtenues par réaction de Heck sur les alcools allyliques $\underline{1\alpha-d}_1$ et $\underline{1\beta-d}_1$, ont permis de mettre au point une mesure précise de la racémisation des cétones α -arylées par RMN ^1H et ^2H . Ces cétones stéréoisomères permettraient également l'étude du cours stérique des réactions procédant par énolisation ¹⁴, telles que l'halogénéation ¹⁵ et l'alkylation ¹⁶ par exemple.

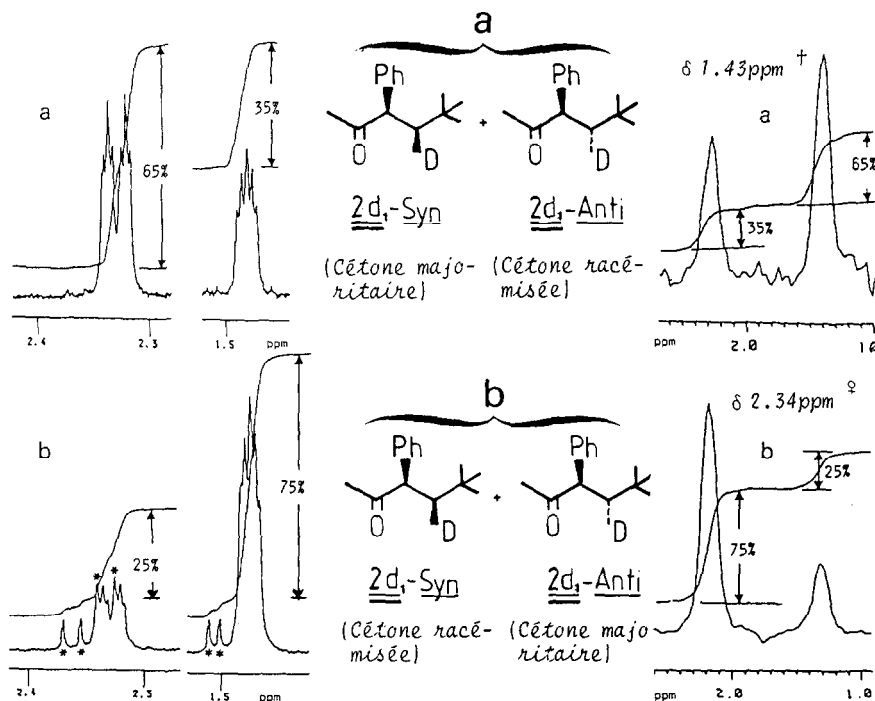


Figure 1. RMN ^1H (500 MHz). Signaux δH_4 et $\delta\text{H}_4'$ des protons diastéréotopes des cétones $\underline{2d}_1$ syn et anti obtenues respectivement à partir des alcools allyliques a) $\underline{1\alpha-d}_1$ b) $\underline{1\beta-d}_1$.

Figure 2. RMN ^2H (38.4 MHz). Signaux δD_4 et $\delta\text{D}_4'$ des deutériums diastéréotopes des cétones $\underline{2d}_1$ syn et anti obtenues respectivement à partir d'alcools allyliques a) $\underline{1\alpha-d}_1$ b) $\underline{1\beta-d}_1$. Références interne $\delta\text{CDCl}_3 = 7,20^\circ$ ppm et $\delta\text{CDCl}_3 = 7,24^\circ$ ppm ¹⁷.

Remerciements : Je remercie le Professeur LEVISALLES pour de fructueuses discussions et le CNRS (UA 408) pour son aide financière.

Références et notes

- 1 (a) Heck, R.F. Acc.Chem.Res., 1979, 12, 146 et références citées ; (b) Heck, R.F. Org.Reac. 1982, 27, 345 ; (c) Heck, R.F. "Palladium Reagents in Organic Syntheses", Academic Press, London 1985, 279 ; (d) Henry, P.H., Ward, G.A. J.Am.Chem.Soc., 1972, 94, 673 ; (e) Segnitz, A., Bailey, P.M., Maitlis, P.M. J.C.S.Chem.Comm., 1973, 698 ; (f) Dieck, H.A., Heck, R.F. J.Am.Chem.Soc., 1974, 96, 1133.
- 2 (a) Melpolder, J.B., Heck, R.F., J.Org.Chem., 1976, 41, 265 ; (b) Chalk, A.J., Magennis, S.A. Ibid 273 et 1206 ; (c) Tamaru, Y., Yamada, Y., Yoshida, Z.I., Tetrahedron, 1979, 35, 329 ; (d) ref 1c, pp 283, 284.
- 3 (a) Smadja, W., Czernecki, S., Ville, G., Georgoulis, G., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 2479 ; (b) Smadja, W., Ville, G., Cahiez, G. Ibid, 1984, 25, 1793 ; (c) Smadja, W., Czernecki, S., Ville, G., Georgoulis, G. Organometallics, 1987, 6, 166.
- 4 (a) Bartlett, P.A. Tetrahedron, 1980, 36, 2 ; (b) Kahn, S.D., Pau, C.F., Chamberlin, A.R., Hehre, W.J. J.Am.Chem.Soc., 1987, 109, 650 et références citées.
- 5 (a) Kashivagi, T., Fujimori, K., Kozuka, S., Uae, S. Tetrahedron, 1970, 26, 3647 ; (b) Enders, D. "Asymmetric Synthesis" Morrisson, J.D.Ed. Academic Press, New York, Vol 3, Part B, 1984, 309.
- 6 Miller, D.J., Saunders, W.H.Jr, J.Org.Chem., 1982, 47, 5039.
- 7 (a) Rieu, J.P., Boucherle, A., Cousse, H., Mouzin, G. Tetrahedron, 1986, 42, 4095 ; (b) Piccolo, O., Spreafico, F., Visentin, G., Valoti, E. J.Org.Chem., 1987, 52, 10.
- 8 Structure confirmée par RMN ^1H (200MHz) et ^{13}C (50MHz).
- 9 (a) L'alcool allylique $1\alpha\text{-d}_1$, préparé par deutéroalumination de l'alcool acétylénique correspondant 1^1 suivie d'hydrolyse 1^2 , contient 6% d'alcool non deutérié 1c et 3% d'alcool allylique $1\beta\text{-d}_1$; (b) L'alcool $1\beta\text{-d}_1$, préparé par hydroalumination correspondante suivie de deutérollyse 1^2 , contient 18% d'alcool 1c et 19% d'alcool $1\alpha\text{-d}_1$. Les compositions ont été déterminées par RMN ^{13}C (50MHz) dans des conditions quantitatives : attendre 30 sec entre deux impulsions (RD=30 sec) 3b : $\delta\text{C4 ppm}$ = 141,87 (1c), 141,77 ($1\alpha\text{-d}_1$) et 141,50 ($1\beta\text{-d}_1$) 18 .
- 10 Contrairement aux cétones 2c et 2d_1 qui sont obtenues pures par CPV préparative, les cétones 3c , $3\alpha\text{-d}_1$ et $3\beta\text{-d}_1$ sont contaminées par du diphényle.
- 11 (a) Heilman, R., De Gaudemaris, G., Arnaud, P. Bull.Soc.Chim.Fr., 1957, 119 ; (b) Martin, S. Sauvêtre, R., Normant, J.F. Tetrahedron Lett., 1982, 23, 4325.
- 12 Grant, B., Djerassi, C. J.Org.Chem., 1974, 39, 968.
- 13 Les spectres RMN ^1H (500MHz) et RMN ^2H (38.4MHz) ont été respectivement enregistrés par D.Davoust et R.Thouvenot, que nous remercions très vivement.
- 14 Zimmerman, H.E. Acc.Chem.Res., 1987, 20, 263.
- 15 Lucne-Routeix, M.J., Marquet, A. C.R.Acad.Sci.Paris, 1968, 267, 420.
- 16 Meyers, A.I., Kunnen, K.B., Still, W.C. J.Am.Chem.Soc., 1987, 109, 4405.
- 17 Schurig, V., Leyrer, V., Wistuba, D. J.Org.Chem., 1986, 51, 242.
- 18 L'attribution tient également compte des effets isotopiques primaire et secondaire du deutérium sur le déplacement chimique du carbone ^{13}C . Ainsi, pour le styrène monodeutérié-E: $^1\Delta\text{C(D)}=283\text{ppb}$ et $^2\Delta\text{C(D)}=104,5\text{ppb}$ (Wesener, J.R., Moscau, D., Günther, H. J.Am.Chem.Soc. 1985, 107, 7303).

(Received in France 18 December 1987)