

CYCLISATIONS HOMOLYTIQUES SUR UN CARBONYLE: REEXAMEN DES REDUCTIONS DES γ -CHLOROBUTYROPHENONE ET CHLORO-6 HEXANAL PAR L'HYDRURE DE TRIBUTYLETAIN

BERNARD MAILLARD ^a, CHRISTIAN GARDRAT ^{a,b} et MARIE-JOSEPHE BOURGEOIS ^a

^a *Laboratoire de Chimie Appliquée, Université de Bordeaux I, 351, cours de la Libération, 33405 Talence-Cédex (France)*

^b *Ecole Nationale Supérieure de Chimie et Physique de Bordeaux, 351, cours de la Libération, 33405 Talence-Cédex (France)*

(Reçu le 13 avril 1982)

Summary

Determination of the reactivity of $\text{Bu}_3\text{Sn}^{\cdot}$ with the carbonyl group of an alkyl aryl ketone and the chlorine atom of a primary alkyl chloride have shown similar types of reaction. These results led us to reconsider the mechanism of 2-phenyltetrahydrofuran formation in reduction reactions of γ -chlorobutyrophenone by tributyltin hydride. This cyclic ether was obtained by elimination of tributyltin chloride from the product of carbonyl hydrostannation. A similar study on an aldehyde and a 1-chloroalkane revealed the mechanism of cyclohexanol formation in reduction reactions of 6-chlorohexanal by tributyltin hydride. Tributyltin hydride treatment of 7-chloroheptan-2-one and 6-chlorohexan-2-one led to heptan-2-one and hexan-2-one in good yields; no cyclization product is observed.

Résumé

La détermination des réactivités relatives de $\text{Bu}_3\text{Sn}^{\cdot}$ envers l'addition à un carbonyle d'une alkylarylcétone et l'arrachement d'un atome de chlore à un chloro-1 alcane nous a amenés à reconsidérer le mécanisme de formation du phényl-2 tétrahydrofurane lors de la réduction de la γ -chlorobutyrophénone par l'hydrure de tributylétain. L'hétérocycle est obtenu par élimination de chlorure de tributylétain à partir du composé résultant de l'hydrostannation du carbonyle. Une étude du même type effectuée avec le nonanal et le chloro-1 octane a permis de conforter le mécanisme avancé pour expliquer la formation de cyclohexanol lors de la réduction du chloro-6 hexanal par l'hydrure de tributylétain. Le traitement des chloro-7 heptanone-2 et chloro-6 hexanone-2 par l'hydrure de tributylétain a conduit aux cétones non halogénées correspondantes avec un bon rendement; aucun produit de cyclisation n'a pu être identifié.

Introduction

Dans une mise au point récente [1] sur les réarrangements radicalaires, Ingold et Beckwith ont souligné l'absence de valeur pour les paramètres cinétiques des cyclisations de radicaux alkyles sur les carbonyles. En effet, ces types de réactions n'ont fait l'objet, à notre connaissance, que de deux mémoires relatifs aux réductions par l'hydruure de tri-butylétain de la γ -chlorobutyrophénone [2] et du chloro-6 hexanal [3] où les auteurs ont avancé un tel mécanisme pour expliquer la formation des composés cycliques. Comme Walling [4] et Beckwith [5] ont montré que le dosage des produits de réduction de dérivés halogénés par Bu_3SnH pouvait permettre de calculer les constantes de vitesse de réarrangements radicalaires, nous nous étions fixés pour objectif de combler cette lacune en mettant à profit cette méthode.

Dès les premières expériences, nous avons observé des anomalies puisque le rapport butyrophénone/phényl-2 tétrahydrofurane variait en sens inverse du rapport hydruure de tributylétain/ γ -chlorobutyrophénone, ce résultat étant opposé à celui attendu.

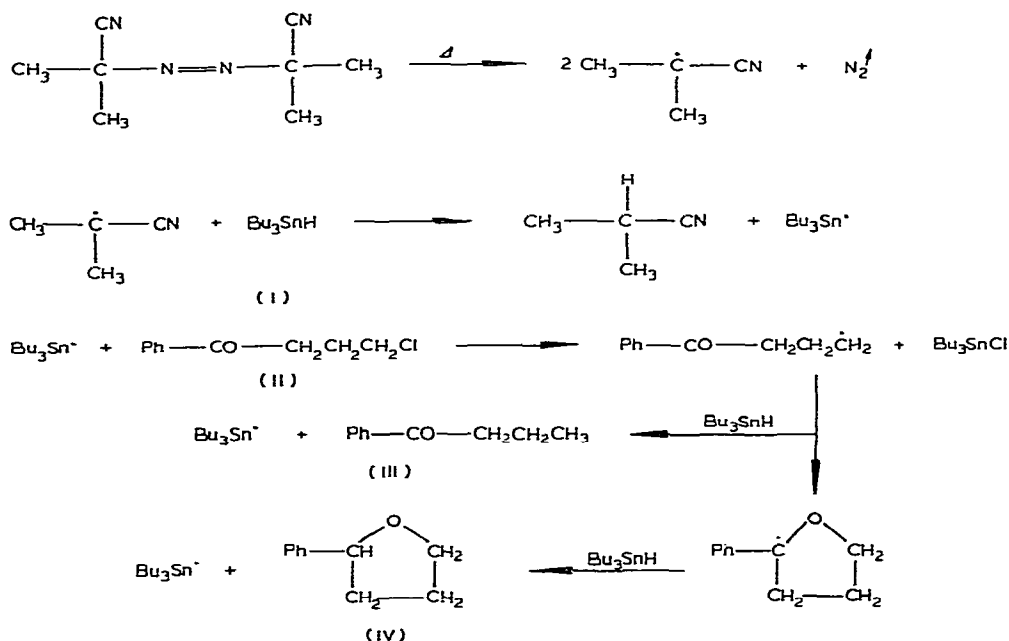
Notre travail s'est alors orienté vers la confirmation ou l'infirmité du mécanisme avancé par Kuivila [2]. Nos conclusions nous ont par la suite amenés à réexaminer les résultats sur la réduction du chloro-6 hexanal par l'hydruure de tributylétain.

Résultats et discussion

(1) Réaction de l'hydruure de tributylétain avec les chloroalkylarylcétones

Kuivila [2] a expliqué la formation des produits de réaction de la γ -chlorobutyrophénone avec l'hydruure de tributylétain par le mécanisme décrit dans le Schéma 1.

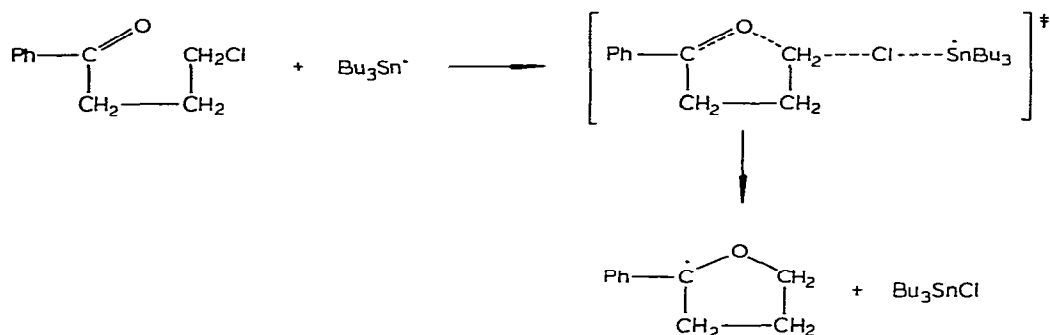
SCHEMA 1



La réaction effectuée avec un rapport $\text{Bu}_3\text{SnH}/\gamma\text{-chlorobutyrophénone}$ égal à 0.2 a conduit à un mélange de butyrophénone III et de phényl-2 tétrahydrofuranne IV ayant une composition voisine de celui obtenu par Kuivila qui opérait avec des quantités stoechiométriques de I et de II (III/IV: 20/80 pour Kuivila et 15/85 dans notre travail). Ce résultat n'est cependant pas très surprenant si l'on considère que Kuivila rajoutait I sur une longue période et maintenait ainsi une basse concentration en ce composé. Par contre, lorsque la réaction est réalisée avec un rapport de 5 nous obtenons uniquement l'éther cyclique IV ce qui est étonnant si l'on considère qu'une augmentation de la concentration en I doit favoriser la formation de III aux dépens de IV. Cependant, la disparition de la butyrophénone dans ce dernier cas a pu être facilement expliquée car la cétone subit une hydrostannation. En effet, si l'on porte un mélange équimoléculaire de I, III et IV en solution benzénique à 80°C pendant 48 h en présence de faibles quantités d'azobisisobutyronitrile (AIBN), conditions de réaction habituelles, nous notons la disparition quasi-totale de la cétone.

Toutefois, l'obtention d'une même quantité de IV, quel que soit le rapport molaire I/II utilisé laisse planer un doute sur la véracité du processus décrit plus haut.

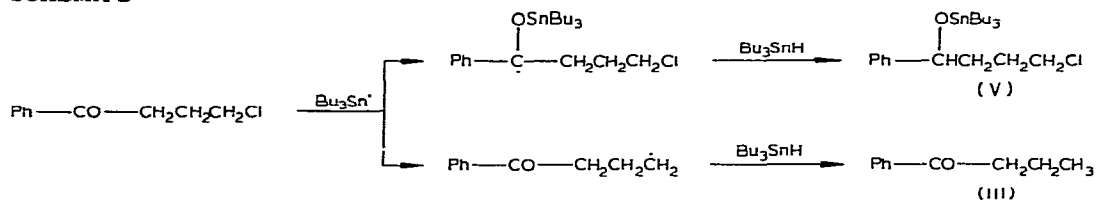
Un mécanisme concerté du même type que celui décrit primitivement par Wilt [6a] * lors de la réduction de dérivés chlorés γ -siliciés par l'hydrure de tributylétain pourrait s'accomoder de ce résultat.



Dans ces conditions, il serait surprenant d'observer la formation de butyrophénone si ce mécanisme intervenait seul.

Si l'on se réfère à la réactivité du carbonyle de la butyrophénone envers les radicaux $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, on peut se demander si, au niveau de la γ -chlorobutyrophénone, il n'y a pas compétition entre les deux réactions du Schéma 2.

SCHEMA 2



* Wilt et coll. ont par la suite expliqué autrement leurs résultats [6b].

La formation de IV passerait alors par l'élimination de chlorure de tributyl-étain à partir du dérivé stannique de l'halohydrine-1,4 (V). Une telle réaction a été signalée par Delmond et coll. [7] qui, par pyrolyse, du chloro-4 butoxy tributylstannane (140°C , 30 min) obtiennent du tétrahydrofuranne. Les conditions de réaction étant différentes de celles de la réduction de II, le composé V a été synthétisé; ce dernier en solution benzénique porté à 80°C pendant 48 h a bien conduit à l'éther cyclique IV. (Rendement déterminé par CPG $\sim 70\%$.)

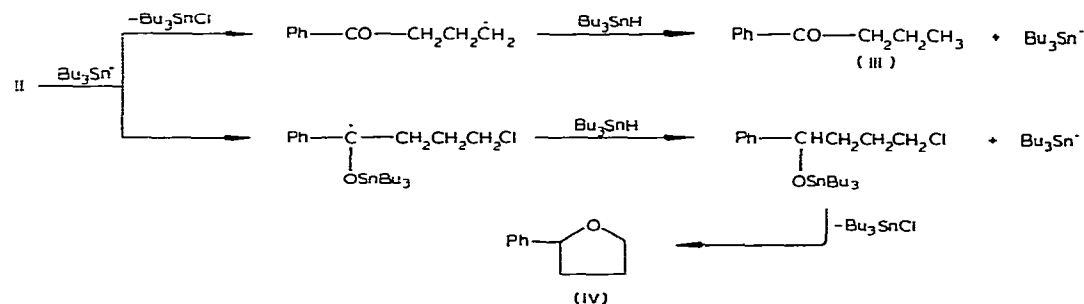
Afin d'étayer cette hypothèse de la formation de IV, il convenait de définir les réactivités relatives d'un carbonyle du type PhCOR et d'un atome de chlore porté par un carbone en δ d'un groupe benzénique envers les radicaux $\text{Bu}_3\text{Sn}^{\cdot}$ dans les conditions utilisées pour la réduction de la γ -chlorobutyrophénone. Le chauffage d'une solution benzénique équimoléculaire de III, de δ -chlorobutylbenzène et de I (48 h à 80°C) en présence de quantités catalytiques d'AIBN entraîne la disparition de proportions voisines de cétone ($\sim 35\%$) et de dérivé chloré ($\sim 25\%$) montrant des réactivités pas très différentes pour les deux fonctions.

La réduction de II par Bu_3SnH dans les mêmes conditions conduit à IV (Rdt. $\sim 46\%$) et III (Rdt. $\sim 8\%$). Le taux de conversion de la γ -chlorobutyrophénone est de l'ordre de 75 à 80%. Compte-tenu de la réaction de III avec Bu_3SnH , il n'est possible de raisonner que sur le phényl-2 tétrahydrofuranne; nous voyons que la quantité de IV obtenue s'accorde fort bien avec la formation intermédiaire de V ($\sim 60\%$ de II réagiraient par hydrostannation du carbonyle).

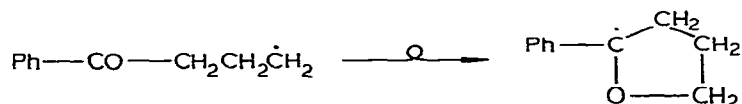
Après hydrolyse (méthanol aqueux ou acide oxalique) des alcoxystannanes formés dans la réaction, la mise en évidence du phényl-1 butanol a permis de montrer qu'il s'était bien formé du (phényl-1 butoxy)tributylstannane par hydrostannation de III. Toutefois, il n'a pas été possible d'en déterminer la quantité en raison de la mauvaise séparation en CPG du phényl-1 butanol et de la chloro-4 butyrophénone résiduelle.

De tous les mécanismes envisagés pour la formation des produits III et IV il semble donc que le plus plausible soit celui décrit dans le Schéma 3.

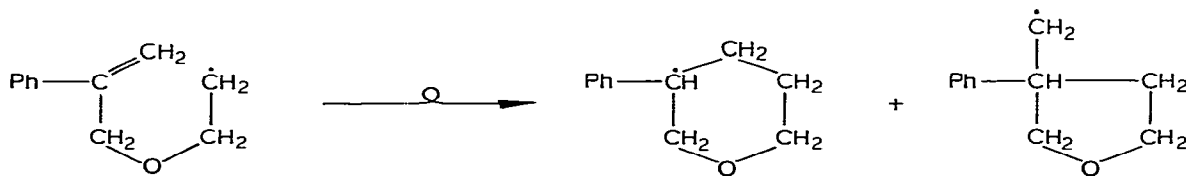
SCHEMA 3



Nous noterons toutefois qu'il est difficile sur la base de cette étude d'éliminer l'existence de la réaction de cyclisation:



Smith et Butler [8] ont étudié la réduction par I de l'éther de phényl-2 allyle et de bromo-2 éthyle et ont observé les cyclisations suivantes:



Le rapport entre les deux produits de la réduction est de 2/1 en faveur du cycle à six chaînons. Les longueurs des liaisons simples C—O et C—C d'une part et des doubles liaisons C=O et C=C d'autre part étant voisines, il paraissait intéressant d'étudier la réduction de la δ -chlorovalérophénone (VI) par Bu_3SnH , le radical $\text{PhCO}(\text{CH}_2)_3\dot{\text{C}}\text{H}_2$ étant une des espèces intermédiaires attendues. En outre, la formation de phényl-2 tétrahydropyranne (VII) à partir du composé résultant de l'hydrostannation du carbonyle de VI ne semblant pas devoir intervenir si l'on se réfère à réf. 9, l'obtention de composés cycliques permettrait de montrer l'existence d'une addition intramoléculaire d'un radical alkyle au carbonyle d'une alkylarylcétone.

Après la réaction effectuée avec un rapport molaire VI/I égal à 5, on identifie de faibles quantités de valérophénone alors qu'aucun produit de cyclisation n'a pu être détecté. La majeure partie de VI disparue a conduit à des produits lourds. Compte-tenu de la réactivité des carbonyles des alkylphénylcétone les produits obtenus sont ceux résultant de l'hydrostannation des valérophénone et δ -chlorovalérophénone. En effet, une confirmation est obtenue par la pyrolyse du résidu isolé après élimination du solvant, à 190°C pendant 1 h, puisque le phényl-2 tétrahydropyranne a pu être identifié par CPG.

Le phényl-1 cyclopentanol qui était susceptible de se former par cyclisation du radical $\text{PhCO}(\text{CH}_2)_3\dot{\text{C}}\text{H}_2$ et le phényl-1 cyclopentène (produit de déshydratation de l'alcool) ont été recherchés mais n'ont pu être mis en évidence.

La différence essentielle observée dans les résultats enregistrés lors de la réduction par I des γ -chlorobutyrophénone et δ -chlorovalérophénone se situe donc au niveau des stabilités thermiques des dérivés stanniques des halohydrines obtenues par addition de l'hydrure de tributylétain au carbonyle.

La principale conclusion que l'on puisse tirer de cette étude est que l'addition intramoléculaire d'un radical alkyle à un carbonyle de phénylalkylcétone, si elle se fait, n'est pas facile et serait une réaction beaucoup plus lente que l'arrachement d'un atome d'hydrogène à l'hydrure de tributylétain par un radical primaire.

(2) Réaction de l'hydrure de tributylétain sur le chloro-6 hexanal

L'étude de la réduction de II par I nous a amenés à réexaminer la réaction de Bu_3SnH sur le chloro-6 hexanal (VIII) sur les bases de la compétition entre l'addition d'un radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\cdot$ au carbonyle et l'arrachement par ce même radical d'un atome de chlore. Certes, s'il paraît difficile d'expliquer la formation de cyclohexanol à partir du produit d'hydrostannation du carbonyle, la possibilité d'un mécanisme de réduction concertée semblable à celui invoqué par Wilt [6] ne paraît pas a priori totalement exclue malgré la présence d'hexanal.

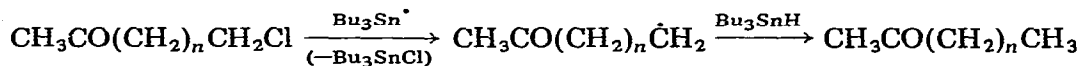
Nous avons donc essayé de déterminer les réactivités relatives d'un carbonyle

de type aldéhydique et de l'atome de chlore du chloro-1 octane envers les radicaux $\text{Bu}_3\text{Sn}^\cdot$ dans les conditions de réduction du chloro-6 hexanal. Une solution benzénique équimoléculaire de chloro-1 octane, de nonanal et de I est portée à 80°C pendant 48 h après addition de quantités catalytiques d'AIBN. A la fin de la réaction, le dérivé chloré et l'aldéhyde ont disparu dans les mêmes proportions (40 à 45%) indiquant des réactivités voisines pour les deux sites.

La réduction du chloro-6 hexanal, dans les mêmes conditions, conduit à un mélange de cyclohexanone et de cyclohexanol (Rdt. $\sim 32\%$ pour l'ensemble des deux) d'hexanal et d'hexanol (Rdt. $\sim 30\%$ pour l'ensemble des deux); le taux de conversion du chloroaldéhyde est d'environ 80%. Alors que la formation d'hexanol s'explique facilement à partir de l'hexanal [3], l'origine de la cyclohexanone n'a pu être clairement définie; cette dernière pourrait en effet provenir de la dismutation des radicaux cyclohexyloxy. Les résultats obtenus s'accordent fort bien avec les réactivités de $\text{Bu}_3\text{Sn}^\cdot$ envers les deux sites de telle sorte qu'il paraît superflu d'envisager dans ce cas un mécanisme de réduction concerté.

(3) Réaction de l'hydrure de tributylétain avec la chloro-7 heptanone-2 et la chloro-6 hexanone-2

Nous avons opposé la chloro-7 heptanone-2 et la chloro-6 hexanone-2 à l'hydrure de tributylétain afin de voir si une cyclisation semblable à celle de VIII pouvait intervenir. En fait, la réaction est très simple et se traduit par l'équation suivante:



($n = 3$ ou 4)

Aucun produit de cyclisation n'a pu être identifié. Nous pouvons noter une beaucoup plus grande réactivité du chlore que du carbonyle envers le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\cdot$ puisque la cétone est obtenue avec des rendements de l'ordre de 80% par rapport à la chlorocétone de départ; des traces de l'alcool de réduction de la cétone sont toutefois identifiées.

Conclusion

En conclusion de cette étude, nous soulignerons que la cyclisation de radicaux alkyles primaires sur des carbonyles n'est une réaction suffisamment rapide pour pouvoir être observée lors de la réduction de composés carbonylés chlorés par l'hydrure de tributylétain que lorsque le dérivé carbonylé est un aldéhyde. Dans le cas des cétones, il est très difficile de conclure à l'existence de ce type de cyclisation.

Partie expérimentale

Produits

La méthode de synthèse de l'hydrure de tributylétain fait intervenir une réaction d'échange entre l'oxyde de tributylétain et un polyméthylhydrogénosilane qui sont des produits commerciaux [10].

La γ -chlorobutyrophénone, la butyrophénone, la valérophénone, le cyclohexanol, la cyclohexanone, l'hexanal, l'hexanol, le chloro-1 octane et le nonanal sont des produits commerciaux purifiés par distillation avant utilisation.

La δ -chlorovalérophénone, la chloro-7 heptanone-2 et la chloro-6 hexanone-2 sont isolées après décomposition des hypochlorites de phényl-1 et méthyl-1 cycloalkyles correspondants selon la méthode de Wilt [11].

Le chloro-6 hexanal est obtenu par oxydation du chloro-6 hexanol par le chlorochromiate de pyridinium selon la méthode de Corey [12]. Le chloro alcool est préparé à partir de l'oxépane en s'inspirant de la synthèse décrite par Synerholm [13] pour le chloro-5 pentanol.

Chloro-6 hexanal: Eb. 50–51°C/0.5 mmHg. RMN: 9.7 ppm (m, 1H, CHO); 3.51 ppm (t, J 7 Hz, 2H, CH_2Cl); 2.7–2.2 ppm (m, 2H, CH_2CHO); 2.1–1 ppm (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$).

Les phényl-2 tétrahydrofuranne et tétrahydropyranne sont préparés par déshydratation des diols-1,4 et -1,5 correspondants (APTS, benzène au reflux) provenant de la réduction (LiAlH_4) des cétoacide et cétoester. Ces derniers sont obtenus par réaction de Friedel et Crafts sur le benzène respectivement de l'anhydride succinique [14] et du chloroformyl-4 butyrate d'éthyle [15].

Phényl-2 tétrahydrofuranne: Eb. 56–57°C/0.15 mmHg, n_D^{20} 1.5298, Lit. [16]: Eb. 105°C/14 mmHg.

Phényl-2 tétrahydropyranne: Eb. 52–53°C/0.07 mmHg, n_D^{20} 1.5300, Lit. [17]: Eb. 113°C/11 mmHg, n_D^{15} 1.5319.

Le δ -chlorobutylbenzène est obtenu par action selon réf. 18 du chlorure de thionyle sur le phényl-4 butanol; ce dernier provient de la réduction de l'acide phényl-4 butyrique préparé selon réf. 19.

δ -Chlorobutylbenzène: Eb. 73–74°C/0.05 mmHg, n_D^{20} 1.5200. Litt. [20]: Eb. 98–102°C/6 mmHg, n_D^{25} 1.5183.

Le (chloro-4 phényl-1 butoxy) tributylstannane est préparé selon la méthode générale décrite par Delmond et coll. [7] à partir de la chlorhydrine-1,4 obtenue par réduction par LiAlH_4 de la chlorocétone II. Le chloro-4 phényl-1 butanol est séparé par distillation du phényl-2 tétrahydrofuranne formé lors de la réduction.

Chloro-4 phényl-1 butanol: Eb. 104–105°C/0.2 mmHg, n_D^{20} 1.5374. RMN: 7.2–7.3 ppm (m, 5H, C_6H_5); 4.5–4.7 ppm (m, 1H, CHO); 3.2–3.4 ppm (m, 2H, CH_2Cl); 1.5–2.0 ppm (m, 4H, CHCH_2CH_2). Présence d'un proton (OH).

Le (chloro-4 phényl-1 butoxy) tributylstannane n'a pu être purifié par distillation en raison de son instabilité thermique et a été utilisé brut.

Les phényl-1 cyclopentanol et phényl-1 cyclopentène sont préparés selon Denisenko [21].

Réaction de I avec les divers composés

Les solutions benzéniques de Bu_3SnH , du (ou des) composé(s) étudié(s) et d'AIBN sont dégazées à la rampe à vide avant d'être mises sous argon. Les ampoules sont ensuite placées dans un bain thermorégulé à 80°C ($\pm 0.1^\circ\text{C}$) pendant 48 h.

Les réactions de compétition composé carbonylé—composé halogéné sont réalisées à partir de solutions benzéniques de concentration 0.4 mole/l en chacun des constituants et de I.

Les réactions de réduction de chlorocétones effectuées avec des rapports 5/1 et 1/5 en I et II ou VI sont effectuées avec des solutions benzéniques de concentration 0.4 mole/l en composé utilisé en défaut.

Analyse par chromatographie en phase gazeuse

Les analyses ont été effectuées à l'aide d'un appareil Intersmat IGC 120 FL sur une colonne de FFAP (10% sur Chromosorb WAW 80/100; longueur 2 m).

Tous les dosages ont été réalisés soit par la méthode de l'étalon interne soit par la méthode des ajouts.

Remerciements

Les auteurs remercient vivement Monsieur le Professeur M. Pereyre pour les suggestions proposées lors de la rédaction de ce mémoire.

Bibliographie

- 1 A.L.J. Beckwith et K.U. Ingold in P. De Mayo (Ed.), *Rearrangements in Ground and Excited States*, Academic Press, New York, 1980, vol. 1, 161.
- 2 L.W. Menapace et H.G. Kuivila, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86** (1964) 3047.
- 3 F. Flies, R. Lalande et B. Maillard, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 439.
- 4 C. Walling et A. Cioffari, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94** (1972) 6059.
- 5 A.J. Beckwith et G. Moad, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1974) 472.
- 6 (a) J.W. Wilt et W.K. Chwang, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95** (1974) 6194.
- 6 (b) J.W. Wilt, W.K. Chwang, C.F. Dockus et N.M. Tomiuk, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100** (1978) 5534.
- 7 B. Delmond, J.C. Pommier et J. Valade, *J. Organometal. Chem.*, **47** (1973) 337.
- 8 T.W. Smith et G.B. Butler, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 6.
- 9 B. Delmond, J.C. Pommier et J. Valade, *J. Organometal. Chem.*, **50** (1973) 121.
- 10 K. Itoi, Brevet Français No. 136 852; *Chem. Abstr.*, **62** (1965) 2714; K. Itoi et S. Kumano, *Nogyo Kagaku Zasshi*, **70** (1967) 82.
- 11 J.W. Wilt et J.W. Hill, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 3523.
- 12 E.J. Corey et J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 2647.
- 13 M.E. Synerholm, *J. Amer. Chem. Soc.*, **69** (1947) 2581.
- 14 D. Papa, E. Schwenk et H. Hankim, *J. Org. Chem.*, **12** (1947) 3018.
- 15 W.E. Bachmann, S. Kushner et A.C. Stevenson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **64** (1942) 974.
- 16 H. Normant, *C.R. Acad. Sci.*, **226** (1948) 1734.
- 17 R. Paul, *Bull. Soc. Chim. France*, (1935) 311.
- 18 A.I. Vogel, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, London, 1946, p. 274.
- 19 A.I. Vogel, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, London, 1946, p. 701.
- 20 S.S. Rossander et C.S. Marvel, *J. Amer. Chem. Soc.*, **50** (1928) 1491.
- 21 Yu.I. Denisenko, *Ber.*, **69 B** (1936) 1353.