

ACTION DU MAGNESIUM SUR LES NITRILES ω -HALOGENES SYNTHESE DE CYCLANONES

M. LARCHEVEQUE, A. DEBAL et TH. CUVIGNY

Laboratoire de Synthèse Organique, E.R. associé au C.N.R.S., Université Pierre et Marie Curie, tour 44-45, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05 (France)

(Reçu le 10 juillet 1974)

Summary

δ - and ϵ -Iodonitriles react with magnesium in ether at room temperature to give substituted cyclopentanones and cyclohexanones by intramolecular cyclisation.

Résumé

Les nitriles δ - et ϵ -iodés réagissent sur le magnésium en milieu éther et conduisent par cyclisation intramoléculaire à des cyclopentanones et des cyclohexanones diversement substituées.

Introduction

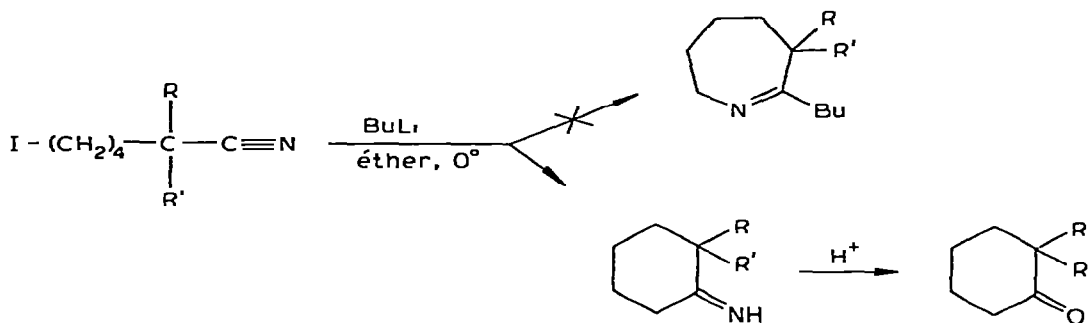
L'action du magnésium sur les molécules halogéno fonctionnelles conduit à une réaction d'élimination lorsque l'halogène est proche de la fonction (di-halogénés-1,2 ou acétals β -halogénés par exemple) [1] ou à la formation d'un organomagnésien s'il en est plus éloigné. Il faut cependant que la fonction ne soit pas susceptible de réagir sur les composés organométalliques; sinon, il est nécessaire de la protéger afin d'éviter des réactions intramoléculaires. Ces réactions permettent néanmoins dans certains cas d'accéder simplement à des composés cycliques fonctionnels (par exemple aux cyclobutanols à partir des cétones γ -bromées) [2].

Les résultats obtenus à partir des fonctions trivalentes ont été jusqu'ici assez décevants. Les esters γ -halogénés n'attaquent pas le magnésium en milieu éther [3] ni en milieu tétrahydrofuranne (THF); il va de même pour les amides [4]. Nous avons repris ce travail dans le cas des nitriles ω -halogénés en vue d'obtenir des cyclanones, composés d'un grand intérêt biologique et théorique [5].

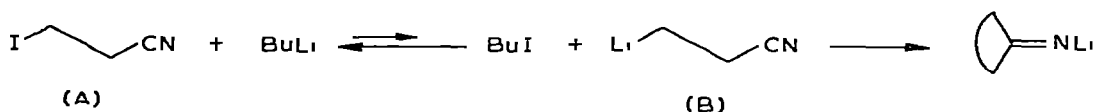
Nous avons montré récemment que ces nitriles ω -halogénés s'obtiennent en une étape par addition d'amidures activés en milieu hexaméthylphosphotriamide (HMPT) sur un mélange nitrile/dérivé ω, ω' -dihalogéné [6].

Lorsqu'on traite un nitrile tertiaire δ - ou ϵ -chloré par le butyllithium, on observe une addition normale du lithien sur le groupe cyano; on obtient, avec les dérivés δ des pipéridéines après cyclisation intramoléculaire et, avec les composés ϵ des cétones chlorées [7].

Avec les nitriles δ -iodés (obtenus par échange chlore—iode dans l'acétone) on isole également les pipéridéines; par contre, les nitriles ϵ -iodés ne donnent pas l'addition attendue; ils conduisent, après hydrolyse acide, à une cyclohexanone:



Cette réaction assez étonnante de prime abord ne peut guère s'expliquer que par un échange halogène—métal conduisant à la formation intermédiaire d'un organométallique en ω (B). On sait que la vitesse de ces réactions d'échange croît avec le degré de polarisabilité de l'halogène [8]. Il n'est donc pas surprenant que dans le cas d'un dérivé iodé la réaction d'échange s'effectue plus rapidement que la réaction d'addition. Par contre, l'utilisation d'un solvant peu polaire comme l'éther ne devrait pas favoriser l'échange [9]; mais on peut penser que la réaction étant réversible [10], l'équilibre $A \rightleftharpoons B$ est déplacé vers la droite au fur et à mesure de la cyclisation de B.



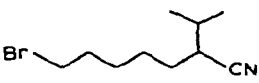
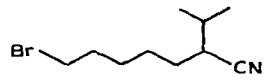
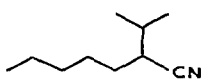
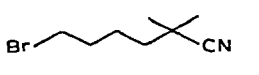
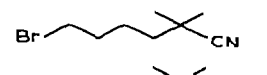
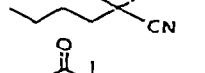

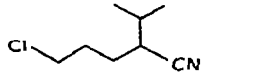
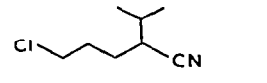
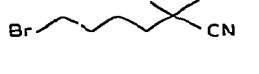
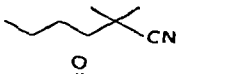
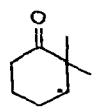
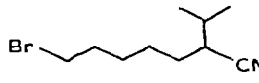
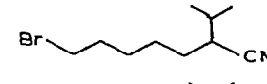
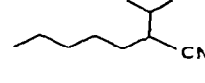
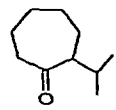
On isole d'ailleurs en fin de réaction la quantité attendue d'iodure de butyle.

D'autre part, la présence d'hydroquinone n'inhibe pas la réaction; on peut donc exclure la possibilité d'une réaction radicalaire.

Cette réaction intéressante du point de vue théorique n'est pas très générale puisqu'elle ne s'applique qu'à des nitriles tertiaires; les autres nitriles donnent naissance à un carbanion par arrachement d'un hydrogène en α de la fonction. Nous avons donc tenté de substituer l'emploi direct d'un métal à celui des organométalliques.

Les premiers essais ont été effectués sur des nitriles chlorés et bromés et en utilisant le magnésium. Avec les nitriles chlorés nous n'avons pas réussi, quel que soit le mode d'activation du métal (HgCl_2 , I_2 , dibromo-1,2 éthane),

TABEAU 1
ACTION DES METAUX SUR LES ω -HALOGENONITRILES

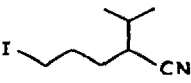
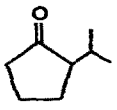
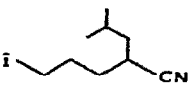
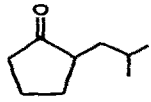
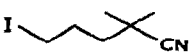
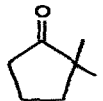
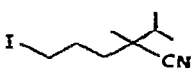
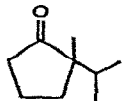
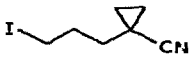
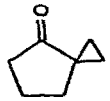
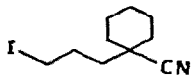
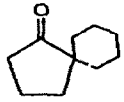
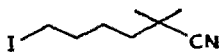
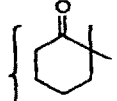
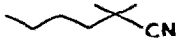
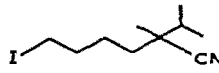
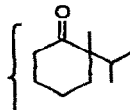
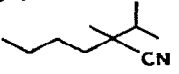

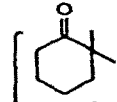

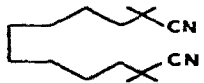
Essai	Nitrile halogéné	Métal	Solvant	Produits obtenus ^a	Rdt. (%)
1		Li	Et ₂ O	 36  41	
2		Li	Et ₂ O + ε HMPT	 20  3  31	
3		Mg	Et ₂ O ou THF		100
4		Mg	Et ₂ O + ε HMPT	 10  57	
5		Mg	Et ₂ O	 36  41  2	

^a Après hydrolyse acide.

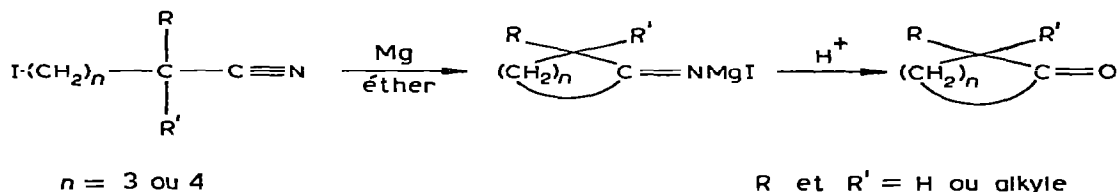
à amorcer la réaction. On récupère intégralement le composé de départ. Avec les nitriles bromés, le métal est bien attaqué, mais la réaction s'arrête rapidement par suite d'un dépôt de sels métalliques à la surface du métal. L'addition de faibles quantités d'un solvant plus basique tel que le HMPT n'apporte aucune amélioration et il faut chauffer à reflux d'éther pour que l'attaque du métal se poursuive. Les rendements ne dépassent pas 50% (Tableau 1).

Par contre, les nitriles iodés réagissent spontanément sur le magnésium dans l'éther. L'attaque du métal se poursuit ensuite jusqu'à disparition totale du nitrile iodé et on isole après hydrolyse acide des cyclanones diversement substituées avec des rendements satisfaisants (Tableau 2).

TABLE 2
ACTION DU MAGNESIUM SUR LES ω -IODONITRILES

ω -Iodonitrile	n	Solvant	Produits obtenus ^a	Rdt. (%)
	3	Et ₂ O		72
	3	Et ₂ O		74
	3	Et ₂ O		79
	3	Et ₂ O		61
	3	Et ₂ O		69
	3	Et ₂ O		65
	4	Et ₂ O	 75  10	
	4	Et ₂ O	 71  15	
	4	THF	 10  10  70	

^a Après hydrolyse acide.

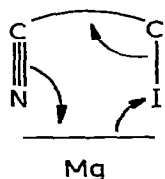


Cette réaction nous a donné de bons résultats si $n = 3$ ou 4 , par contre si $n = 2$ ($\text{I}(\text{CH}_2)_2\text{CN}$) il ne nous a pas été possible, même avec du magnésium divisé préparé selon la méthode de Mendel [11], d'obtenir la moindre attaque. Lorsque $n = 5$, on obtient le magnésien, mais la cyclisation n'a pas lieu. On récupère après hydrolyse le nitrile saturé. L'hydrolyse acide est effectuée par une solution d'acide oxalique à chaud: l'acide chlorhydrique ne convient pas par suite de la formation d'un sel d'iminium. Il est donc nécessaire d'utiliser un acide relativement faible lors de l'hydrolyse de certaines imines particulièrement stables (R ou $\text{R}' = \text{isopropyle}$).

Nous avons également essayé de réaliser la réaction avec le lithium dans l'espoir d'obtenir des résultats intéressants avec les nitriles bromés (Tableau 1). En fait, il faut chauffer vers 30° pour que le métal disparaisse et on isole des quantités importantes de produits indistillables. Il semble que l'imidure lithien intermédiaire, plus réactif, réagisse rapidement avec les molécules de nitrile halogéné encore non attaquées.

Il est intéressant de noter que la réaction avec le magnésium donne de bons résultats, même avec les nitriles porteurs d'hydrogènes en α de la fonction.

Cette observation, jointe au fait que le test de Gilman effectué en cours de réaction n'est pas net et que nous n'avons pas réussi, même en milieu THF, à piéger le magnésien intermédiaire par condensation avec un dérivé carbonylé, inciterait à envisager la possibilité d'une réaction directe à la surface du métal (par un transfert carré par exemple):



Cette hypothèse ne permet pas d'expliquer la présence, à côté du produit de cyclisation, du nitrile saturé dû à l'hydrolyse du magnésien en ω de la fonction. Cependant, seuls les nitriles ϵ -halogénés conduisent à la formation d'un tel nitrile saturé. Il n'est donc pas impossible que le mécanisme de la réaction ne soit pas le même pour les nitriles δ et pour les nitriles ϵ -iodés.

On pouvait penser, afin de faciliter l'attaque du métal, utiliser un solvant plus basique (THF par exemple) qui solvaterait l'imidure magnésien intermédiaire: en fait, le THF ne donne pratiquement que la réaction de Wurtz. Ce résultat est vraisemblablement dû au fait que l'addition d'un organomagnésien sur un nitrile est ralentie par les solvants basiques (le THF en particulier) [12]. Dès lors, en admettant qu'il se forme, le magnésien ne réagit plus que très

lentement sur la fonction et la réaction de duplication, favorisée par le solvant, la nature de l'halogène et la température relativement élevée, s'effectue rapidement.

Cette réaction des nitriles iodés sur le magnésium permet ainsi de synthétiser facilement en deux étapes (dont l'une, échange chlore/iode, est pratiquement quantitative) des cyclanones, et en particulier des cyclopentanones, diversement substituées.

Partie expérimentale

Les nitriles chlorés ou bromés ont été préparés d'après la méthode que nous avons mise au point [6].

Les nitriles iodés sont obtenus par échange avec NaI en solution dans l'acétone (30 cm³ d'acétone pour 0.1 mole de NaI et de nitrile chloré, le tout porté à reflux 24 h). Rendement: 90-95%.

Iodo-5 isopropyl-2 pentane nitrile: Eb. 80°/0.1 mm Hg

Iodo-5 isobutyl-2 pentane nitrile: Eb. 86-88°/0.1 mm Hg

Iodo-5 diméthyl-2,2 pentane nitrile: Eb. 75°/0.15 mm Hg

Iodo-5 isopropyl-2 méthyl-2 pentane nitrile: Eb. 81°/0.05 mm Hg

Iodo-5 diméthylène-2,2 pentane nitrile: Eb. 85°/0.02 mm Hg

Iodo-5 pentaméthylène-2,2 pentane nitrile: Eb. 115-120°/0.05 mm Hg

Iodo-6 diméthyl-2,2 hexane nitrile: Eb. 81°/0.1 mm Hg

Iodo-6 isopropyl-2 méthyl-2 hexane nitrile: Eb. 100°/0.05 mm Hg

Les spectres IR et RMN confirment les structures et les produits sont purs en CPV (SE 30 3 m chargée à 10%).

Action du butyllithium sur l'iodo-6 diméthyl-2,2 hexane nitrile

Dans un tétracol de 250 cm³, on introduit sous atmosphère d'argon 0.05 mole de nitrile iodé dilué dans 30 cm³ d'éther. On coule goutte à goutte 0.055 mole de butyllithium en maintenant le milieu réactionnel à 0-5°; 30 min après la fin de l'addition on laisse revenir à température ambiante. Après hydrolyse, extraction à l'éther, lavage à l'hyposulfite de sodium, séchage sur sulfate de sodium, évaporation, on distille sous pression réduite; on isole la diméthyl-2,2 cyclohexanone [13]: Eb. 64°/16 mm Hg; n_D^{21} 1.4478. IR: ν (C=O) 1705 cm⁻¹. RMN: triplet à 2.30 ppm ($J = 6.7$ Hz). Analyse: trouvé: C, 76.10; H, 11.13. C₈H₁₄O: calc. C, 76.14; H, 11.18%.

Réaction avec le métal

Dans un tétracol chauffé au préalable sous argon, mettre 0.05 at/g de Mg que l'on porte vers 80°. Laisser refroidir, recouvrir de 10 cm³ d'éther parfaitement anhydre.

Additionner alors le nitrile iodé (0.05 mole) dilué dans 35 cm³ d'éther anhydre goutte à goutte et chauffer à reflux l'éther du ballon. En ajoutant quelques gouttes de dibrométhane, la solution se décolore assez vite et la réaction s'entretient toute seule. Laisser tourner doucement en maintenant à 20-25° pendant 12 à 15 h (un peu plus si le nitrile est encombré). Le métal a disparu.

Hydrolyser alors avec 20 cm³ d'une solution saturée de NH₄Cl. Laver à l'hyposulfite de sodium. Extraire, chasser les solvants. Reprendre avec une solution de 10 g d'acide oxalique dans 60 cm³ d'eau et porter à reflux de 2 à 4 h (4 h avec R = isopropyle et cyclopropyle). Extraire, distiller. On obtient les cétones:

- (1) Isopropyl-2 cyclopentanone : Eb. 63°/13 mm Hg [14]
- (2) Isobutyl-2 cyclopentanone : Eb. 78°/12 mm Hg [15]
- (3) Diméthyl-2,2 cyclopentanone : Eb. 57°/35 mm Hg [16]
- (4) Isopropyl-2 méthyl-2 cyclopentanone : Eb. 68-70°/13 mm Hg [16]
- (5) Diméthylène-2,2 cyclopentanone: Eb. 67-69°/20 mm Hg [17]
- (6) Pentaméthylène-2,2 cyclopentanone : Eb. 97-99°/12 mm Hg [18]
- (7) Diméthyl-2,2 cyclohexanone : Eb. 68°/14 mm Hg [13]
- (8) Isopropyl-2 méthyl-2 cyclohexanone : Eb. 81-84°/12 mm Hg [19]

Les spectres IR ($\nu(\text{C}=\text{O})$ à 1740 cm⁻¹ pour les cyclopentanones) et RMN confirment les structures.

Les produits sont purs en CPV sauf dans les réactions 7 et 8 où on isole également de faibles quantités de nitrile linéaire sans halogène (ébullition légèrement inférieure à celle de la cétone, mais les deux produits ne sont pas séparables par distillation).

Dans le cas d'une réaction effectuée dans le THF on isole à côté de la cétone un produit solide (F: 58°, recristallisé dans l'alcool à 80%) ne présentant qu'une bande C≡N intense en IR et dont le spectre RMN concorde avec la formule CNC(CH₃)₂(CH₂)₈C(CH₃)₂CN.

Bibliographie

- 1 (a) V Grignard et Tissier, C.R. Acad. Sci. Paris, 132 (1901) 831;
(b) C. Feugeas et J.P. Galy, C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C, 266 (1968) 1175.
- 2 Y. Leroux, Bull. Soc. Chim. Fr., (1968) 359.
- 3 H. Wohlgemuth, Ann. Chim., (1914) 292.
- 4 Y. Bucaille, These de Docteur-Ingénieur, Paris, 1963.
- 5 (a) B.M. Trost, Tetrahedron Lett., (1974) 1929;
(b) R.A. Ellison, Synthesis, (1973) 397.
- 6 M. Larchevêque, A. Debal et Th. Cuvigny, Bull. Soc. Chim. Fr., (1974) 1710.
- 7 A. Debal, These de 3ème cycle, Paris, 1974.
- 8 G. Wittig, Naturwissenschaften, 30 (1942) 696.
- 9 (a) J.F. Eastham et G.W. Gibson, J. Amer. Chem. Soc., 85 (1963) 2171;
(b) L.J. Zakharkin, O.Y. Okhlobystun et K.A. Bilevitch, Tetrahedron, 21 (1965) 881.
- 10 H. Gilman et R.G. Jones, J. Amer. Chem. Soc., 63 (1941) 1441.
- 11 A. Mendel, J. Organometal. Chem., 6 (1966) 97.
- 12 A.A. Scala, Diss. Abstr., 26 (1965) 2484.
- 13 J.D. Chanley, J. Amer. Chem. Soc., 70 (1948) 244.
- 14 R. Cornubert et C. Borrel, Bull. Soc. Chim. Fr., 47 (1930) 958.
- 15 L.K. Freidlin, N.M. Nazarova et D.L. Badalova, Usbeksk. Khim. Zh., 9 (1965) 23; Chem. Abstr., 64 (1966) 8050 h.
- 16 O. Wallach, Ann. Chem., 394 (1912) 370.
- 17 R. Mayer et H.J. Schubert, Chem. Ber., 91 (1958) 768.
- 18 J.F. Tinker, J. Org. Chem., 16 (1951) 1417.
- 19 O.E. Edwards et M. Lesage, Can. J. Chem., 41 (1963) 1592.