

STEREOCHIMIE DE LA REACTION DU DICROTYLMAGNESIUM ET DU DICROTYLZINC VIS-A-VIS DE CYCLOHEXANONES MONOALCOYLEES

DAVID ABENHAIM

Laboratoire de Chimie Organometallique batiment 111 Université Paris Sud Centre d Orsay (France)

(Reçu le 27 decembre 1974)

Summary

Pure dicrotyl-magnesium and -zinc react with 2 methyl-, 3-methyl, 4 methyl and 4-t butyl-cyclohexanone quantitatively by predominantly equatorial attack by the organometallic reagent

Dicrotylzinc is more stereoselective than dicrotylmagnesium

Resume

Le dicrotylmagnésium et le dicrotylzinc purs, exempts d'halogénures métalliques, sont amenés à réagir vis-a vis de la méthyl-2, méthyl 3, méthyl-4 et tertio-butyl-4 cyclohexanone. La réaction est pratiquement quantitative et conduit dans tous les cas à une attaque équatoriale prédominante de l'organométallique.

Le dicrotylzinc se révèle plus sélectif que le dicrotylmagnésium.

Introduction

De nombreux travaux relatifs à la stéréochimie des réactions d'addition de réactifs nucléophiles aux cétones cycliques sont déjà parus [1,2]

La réaction des réactifs de Grignard vis-à-vis de la tertio-butyl-4 cyclohexanone a été largement étudiée [3,4]. Cette étude a été étendue à d'autres organométalliques et notamment organo-zinciques, -cadmiens [5-7] et -aluminiques [8,9].

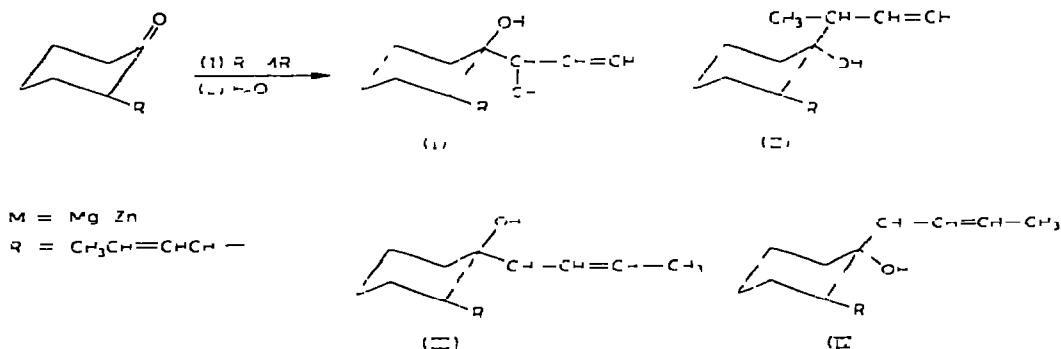
La réaction d'organomagnésiens de type allylique vis-à-vis de la tertio-butyl-4 cyclohexanone a enfin été particulièrement étudiée par Cherest et Felkin [10,11].

Pour notre part, nous avons cherché à préciser la stéréochimie de l'addition d'organozinciques et -cadmiens de type allylique dans leur réaction vis-à-vis de cyclohexanones monoalcoylées [12]. Ceci nous a conduits à étudier la réaction du dicrotylzinc pur, exempt d'halogénures métalliques obtenu par réaction d'é-

change avec l'organoborique correspondant [13], ainsi que celle du dicrotylmagnésium obtenu par précipitation des halogénures au dioxane, vis-à-vis de ces mêmes cyclohexanones monoalcoylées

Résultats

La réaction dans ce cas peut conduire à différents alcools selon que l'attaque est axiale ou équatoriale et selon qu'il y a réarrangement allylique ou non. Si nous ne tenons pas compte de l'isomérisie *cis-trans* dans le cas des alcools linéaires III ou IV, le schéma réactionnel sera alors le suivant



Les alcools I et II résultent de l'attaque de l'organométallique avec réarrangement allylique qui conduit à des α méthylallyle cyclohexanols. Les alcools III et IV résultent de l'attaque de l'organométallique sans réarrangement allylique, qui conduit à la fixation du radical crotyle.

Formation d'alcools linéaires

Des travaux précédents relatifs à la réaction d'organomagnésiens crotyliques vis-à-vis de cétones stériquement encombrées ont montré que le pourcentage d'alcools linéaires augmente avec la gêne stérique [14-16]. L'attaque d'organozinciques crotyliques vis-à-vis de cétones stériquement encombrées a été également envisagée [17,18]. Rappelons cependant que les organozinciques crotyliques ainsi utilisés ont une composition bien particulière: il s'agit en l'occurrence du réactif de Gaudemar [19], obtenu par attaque directe du zinc par l'halogénure de crotyle, le solvant étant le THF. Or, le solvant joue un grand rôle dans l'équilibre thermodynamique qui s'établit entre les alcoolates qui conduisent après hydrolyse aux α méthylallylcarbinols et aux crotylcarbinols correspondants [17,18,20].

Pour notre part, le dicrotylzinc est obtenu pur, exempt d'halogénures métalliques par réaction d'échange avec l'organoborique correspondant [13].

Le dicrotylmagnésium et le dicrotylzinc ont été amenés à réagir vis-à-vis de méthyl-2, méthyl-3, méthyl-4 et tertio-butyl-4 cyclohexanones, dans le diéthyl éther. Lorsque le groupement alcoyle de la cyclohexanone est en position 3 ou 4, la gêne stérique au niveau du carbonyle est faible, et en CPG on ne décèle pas d'alcools linéaires III et IV. Lorsque le groupement méthyle est en position 2, la gêne stérique est plus importante et la proportion d'alcools linéaires III + IV n'est plus négligeable.

TABLEAU 1

POURCENTAGE D'ALCOOLS LINEAIRES ET RAMIFIES DANS LA REACTION DE DICROTYL-ZINC ET -MAGNESIUM VIS-A VIS DE LA METHYL-2 CYCLOHEXANONE
 $[R_2M] = 0.2 M$ Rapport $R_2M/cetone = 1$ Solvant = Et_2O 1 h a temperature ambiante

Methyl 2 cyclohexanone	Alcools (%) ^a			
	Crotyl ₂ Mg		Crotyl ₂ Zn	
	I + II	III + IV	I + II	III + IV
	95	5	85	15

^a Les rendements globaux sont supérieurs à 90%. Les pourcentages d'alcools linéaires III + IV n'évoluent pas au cours du temps

Influence du solvant

Dans la réaction de la méthyl-2 cyclohexanone vis-à-vis du dicrotylzinc nous avons fait varier le solvant en substituant au diéthyl éther des solvants plus basiques, tels que THF et HMPT. Dans tous les cas les proportions d'alcools linéaires (15%) et d'alcools ramifiés (85%) sont conservées et ne varient pas au cours du temps. La réaction est pratiquement quantitative. Le rapport des alcools II/I varie (voir le Tableau 2).

Etude du rapport des alcools II/I

Dans le Tableau 3 sont reportés les rapports des alcools II/I obtenus dans ces réactions. Rappelons que l'alcool II est issu de l'attaque axiale et que l'alcool I est issu de l'attaque équatoriale.

Détermination de structures

(a) En chromatographie en phase gazeuse sur une colonne à support polaire les alcools I ont toujours des temps de rétention inférieurs aux alcools II [21,22]. Ceci a été confirmé par d'autres méthodes physicochimiques après séparation en CPG préparative.

(b) En RMN. La structure des alcools épimères I et II a été confirmée par RMN dans le DMSO. Dans tous les cas le proton de l'hydroxyle de l'alcool I (OH axial) a un déplacement chimique inférieur à celui de l'alcool II (OH équatorial) [23,24] (voir le Tableau 4).

(c) En spectroscopie infra-rouge. Un classement des alcools épimères I et II est possible en infra-rouge. La vibration $\nu(C-O)$ est différente selon que le groupe hydroxyle est en position axiale ou équatoriale [25-27]. Les alcools que

TABLEAU 2

ETUDE DU RAPPORT II/I DANS LA REACTION DU DICROTYLZINC VIS-A VIS DE LA METHYL-2 CYCLOHEXANONE
 $[R_2M] = 0.2 M$ Rapport $R_2M/cetone = 1$ 1 h à 0°

Solvant	Rapport II/I
Ether	0.37
THF	0.30
HMPT	0.22

TABLEAU 3

ETUDE DU RAPPORT DES ALCOOLS II/I

[R₂M] = 0.2 M Rapport R₂M/cetone = 1 Solvant = ether 1 h à 0°

Cetone	Rapport	
	Crotyl ₂ Mg	Crotyl ₂ Zn
Methyl 2 cyclohexanone	0.65	0.37
Methyl 3 cyclohexanone	0.27	0.15
Methyl 4 cyclohexanone	0.50	0.21
Tertobutyl 4 cyclohexanone	0.49 (0.43 ^a)	0.16

^aRef 11

nous obtenons presentent en IR une bande vers 10.5 μm pour les alcools I [$\nu(\text{C}-\text{O})$ axial] et 9.75 μm pour les alcools II [$\nu(\text{C}-\text{O})$ equatorial]

(d). Lorsque le methyle est en position 2, la reaction conduit egalement aux alcools correspondants à la fixation du groupement crotyle sans rearrangement allylique, soit les alcools III et IV. Ces alcools ont été identifiés par leurs temps de rétention en CPG, après hydrogenation catalytique sur nickel de Raney, avec les alcools à chaîne aliphatique saturée correspondants, obtenus par action du reactif de Grignard du bromure de n butyle sur la methyl-2 cyclohexanone. Remarquons que dans ce cas il se fait egalement des methyl 2 cyclohexanols epimeres par β reduction. Le rapport des alcools epimeres d'addition II/I est alors de 0.06.

Discussion

Les points essentiels à noter dans ce type de reactions sont

1 Le dicrotylmagnesium est tres reactif vis-a-vis des cetones et conduit à une reaction pratiquement quantitative, même dans des conditions très douces (1 h à 0°). Ceci est également valable pour le dicrotylzinc, même lorsqu'il est utilisé dans des solvants plus basiques que l'ether, tels que le THF ou le HMPT.

2 Dans le cas de la methyl 2 cyclohexanone, le dicrotylzinc conduit à un pourcentage superieur d'alcools lineaires comparativement au dicrotylmagnesium et ceci dans les mêmes conditions de temperature de concentration et de solvant. Ceci a également été observé vis-à-vis de cetones steriquement encombrées [28]. Remarquons que dans ce cas, la répartition des alcools lineaires et ramifiés formés dans la reaction reste inchangée quelle que soit la durée de contact des reactifs.

TABLEAU 4

DEPLACEMENTS CHIMIQUES DU PROTON DE L'HYDROXYLE EXPRIMÉS EN ppm POUR LES ALCOOLS I ET II DANS LE DMSO

Appareil de RMN Jeol C 60 H

Alcool	δ (I)	δ (II)
Methyl 2 α methylallyl-1 cyclohexanol	3.66	3.73
Methyl 3 α methylallyl-1 cyclohexanol	3.99	4.07
Methyl-4 α methylallyl 1 cyclohexanol	3.81	3.96
Tertobutyl-4 α methylallyl 1 cyclohexanol	3.62	3.87

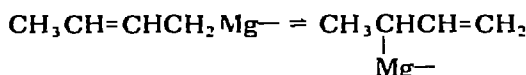
3 Le dicrotylmagnésium et le dicrotylzinc donnent dans tous les cas une attaque équatoriale prédominante qui conduit à un pourcentage plus élevé d'alcool I

Le dicrotylzinc est plus sélectif que le dicrotylmagnésium et dans tous les cas le rapport des pourcentages d'alcools formes II/I est plus faible pour le dicrotylzinc qui conduit à plus d'attaque équatoriale que le dicrotylmagnésium

Ces résultats peuvent s'interpréter grâce aux concepts d'interaction stérique et de torsion dans l'état de transition [29]

Mais on peut aussi penser qu'il y a compétition entre les deux types de mécanisme transfert à quatre centres ou transfert à six centres, comme cela a déjà été montré pour les organoaluminiques dans leur réaction vis-à-vis de la tertio-butyl-1 cyclohexanone. Le transfert à quatre centres conduit alors à une attaque équatoriale prédominante alors que le transfert à six centres conduit à une attaque axiale prédominante

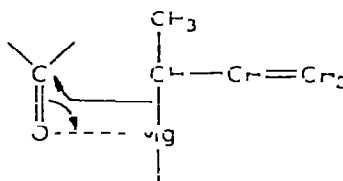
Dans le cas du dicrotylmagnésium il existe un équilibre entre les deux formes, primaire et secondaire de l'organométallique [30-32]



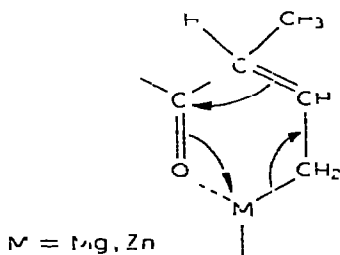
(a)

(b)

L'alcool I qui prédomine dans la réaction, peut provenir d'un transfert à quatre centres entre la cyclohexanone monoalcoylée et la forme (b) de l'organométallique selon



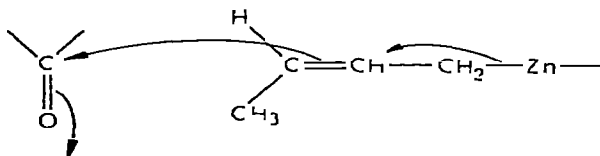
l'alcool II peut provenir d'un transfert à six centres [33]



Dans le cas du dicrotylzinc, il est difficile d'invoquer le mécanisme de transfert à quatre centres avec une forme α méthyl allyle de l'organométallique

En effet, les études effectuées en RMN ont montré que pour le dicrotylzinc la liaison entre le CH_2 et le métal est proche d'une liaison (σ) et qu'il n'y a pas d'équilibre dynamique entre la forme primaire et secondaire de l'organométallique [13]

On peut alors émettre l'hypothèse que l'alcool I, dans le cas du dicrotylzinc provient d'un autre mécanisme qui peut être SE_2' [34,35] et qui conduirait dans ce cas à une attaque équatoriale prédominante



Remarquons qu'un tel mécanisme peut aussi être invoqué dans le cas du dicrotylmagnésium

D'autres travaux sont nécessaires pour étayer ces hypothèses mais les réactions concernant les organoaluminiques qui permettent de relier deux mécanismes bien distincts à la stéréochimie [9], doivent conduire à réexaminer la réaction des organométalliques de type allylique vis à vis des cyclohexanones monoalcoylées

Partie expérimentale

Appareillage

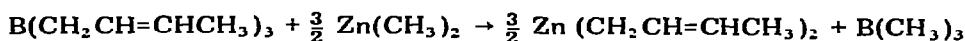
Les spectres IR ont été réalisés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 157. Les spectres RMN ont été enregistrés sur appareil Jeol C 60 H avec le TMS comme référence interne. Les analyses et séparations chromatographiques ont été effectuées respectivement sur chromatographe Aerograph 200 et Autoprep 700. Colonne 17% Carbowax 20 M sur Chromosorb W 60-80 a w longueur 4,5 m diamètre 6,4 mm, gaz vecteur hydrogène.

Organométalliques

Toutes les manipulations sont effectuées sous atmosphère d'azote.

Dicrotylmagnésium : il est obtenu par précipitation au dioxane des halogénures métalliques du réactif de Grignard correspondant. Après centrifugation, la phase claire surnageante est prélevée et dosée.

Dicrotylzinc : il est obtenu pur par réaction d'échange selon le schéma [13]



Manipulation type

Dans un petit ballon muni d'une pastille placé dans un bain eau-glace (0°) sont introduits 10^{-3} mole de l'organométallique symétrique (crotyl)₂Zn, (crotyl)₂Mg) dissous dans 4 ml d'éther. Puis, avec une seringue sont introduits 10^{-3} mole de cétone dissous dans 1 ml d'éther. Au bout d'une heure, le mélange est hydrolysé, la phase étherée est lavée, séchée, le produit brut de la réaction est analysé en CPG par la méthode de l'étalon interne et les alcools identifiés par leur temps de rétention avec des échantillons authentiques. Les résultats d'analyse sont rassemblés dans le Tableau 5.

TABLEAU 5

RESULTATS D ANALYSE

Appareil Aerograph 200 Temperature de la colonne 135° pour les couples d alcools a b et c et 150° pour d Gaz porteur hydrogène Debit 60 ml/min

Cétone	Formule brute	Trouve (calc) (%)	
		C	H
Methyl 2 α methylallyl 1 cyclohexanol (a)	C ₁₁ H ₂₀ O	78.43 (78.57)	12.03 (11.90)
Methyl 3 α methylallyl 1 cyclohexanol (b)	C ₁₁ H ₂₀ O	78.63 (78.57)	12.05 (11.90)
Methyl 4 α methylallyl 1 cyclohexanol (c)	C ₁₁ H ₂₀ O	78.52 (78.57)	12.02 (11.90)
Tertiobutyl 4 α methylallyl 1 cyclohexanol (d)	C ₁₄ H ₂₆ O	80.10 (80.00)	12.56 (12.38)

Bibliographie

- 1 A V Kamernitzky et A A Akhrem Tetrahedron 18 (1962) 705
- 2 E L. Eliel et Y Senda, Tetrahedron 26 (1970) 2411
- 3 W J Houlihan, J Org Chem 27 (1962) 3860
- 4 H O House et W L Respass J Org Chem 30 (1965) 301
- 5 P R. Jones E J Goller et W J Kauffman J Org Chem 34 (1969) 3566
- 6 D Abenham, C R Acad Sci Paris Sér C 267 (1968) 1426
- 7 P R Jones W J Kauffman et E J Goller J Org Chem 36 (1971) 186
- 8 J L. Namy C R Acad Sci Paris Ser C 272 (1971) 1334
- 9 (a) E C Ashby et S Yu Chem Commun (1971) 351
(b) E C Ashby S Yu et P V Roling J Org. Chem. 37 (1972) 1918
- 10 M. Cherest et H. Felkin Tetrahedron Lett. 18 (1968) 2205
- 11 M. Cherest, These Doct. Sc CNRS no AO 3543 Paris Sud Orsay 1969
- 12 (a) D Abenham E Henry-Basch et P Freon Bull Soc Chim Fr 11 (1969) 4038
(b) D Abenham E Henry-Basch et P Freon Bull Soc Chim Fr 11 (1969) 4043
- 13 K H. Thiele G Engelhard J Köhler et M Armstedt, J Organometal Chem, 9 (1967) 385
- 14 W G Young et D Roberts J Amer Chem Soc 67 (1945) 319
- 15 K.W Wilson, J D Roberts et W G Young J Amer Chem. Soc 72 (1950) 218
- 16 R A Benkeser W G Young W E Broxterman D A Jones et S Pasieczynski, J Amer Chem Soc 91 (1969) 132
- 17 P Migniac et C Bouchoué Bull Soc Chim Fr (1968) 4675
- 18 P Migniac Bull Soc Chim Fr (1970) 1077
- 19 M Gaudemar Bull Soc Chim Fr (1962) 974
- 20 R.A Benkeser et W E Broxterman, J Amer Chem Soc 91 (1969) 5162
- 21 Y Gault et H. Felkin, Bull. Soc Chim Fr (1965) 742
- 22 J P Bathioni, M L Capmau et W Chodkiewicz, Bull Soc Chim Fr 3 (1969) 976
- 23 O L. Chapman et R W King, J Amer Chem Soc 86 (1964) 1256
- 24 C P Rader J Amer Chem Soc 88 (1966) 1713
- 25 R A. Pickering et C C Price J Amer Chem Soc 80 (1958) 4931
- 26 W J Houlihan, J Org Chem 27 (1962) 3860
- 27 M C Deschamps, A Marchand et J Valade, C R Acad Sci Paris, 265 (1967) 232
- 28 D Abenham, resultats non publies
- 29 J D Morrison et H.S Mosher, Asymmetric Organic Reactions, Prentice-Hall Englewood Cliffs N J 1971
- 30 J E Nordlander et J D Roberts, J Amer Chem Soc 81 (1959) 1769
- 31 J E. Nordlander, W G Young et J D Roberts, J Amer Chem Soc 83 (1961) 494
- 32 G M Whitesides, J E. Nordlander et J D Roberts, J Amer Chem Soc, 84 (1962) 2010
- 33 W G Young et J D Roberts, J Amer Chem Soc 68 (1946) 649
- 34 H Felkin, Y Gault et G Rouss, Tetrahedron 26 (1970) 3761
- 35 H Felkin et C Frajerman, Tetrahedron Lett., 13 (1970) 1045