

RÉACTIONS D'ORGANOCALCIQUES SUR DES CÉTONES ALIPHATIQUES

M. CHASTRETTE et R. GAUTHIER

Département de Chimie Organique, Laboratoire de Chimie Organique Physique, Université Claude Bernard Lyon I, 43, Boulevard du 11 Novembre 1918, 69 — Villeurbanne (France)

(Reçu le 29 juin 1973)

Summary

Reactions between organocalcium iodides and ketones in THF lead mainly to secondary alcohols. The insoluble part of the suspension of the organocalcium reagent causes only reduction, the soluble fraction (about $4 \times 10^{-2} M$ in organometallic reagent) reacts similarly to organomagnesium compounds. The addition reaction is favoured over the reduction when ketone is introduced during the synthesis of the organocalcium compound. The mechanisms of these reactions involve radicals at least partly.

Résumé

Les organocalciques réagissent sur les cétones dans le THF pour former principalement l'alcool de réduction. C'est la fraction insoluble de l'organocalcique qui est responsable de cette réduction, alors que la très faible fraction soluble se comporte comme un magnésien. La réaction d'addition peut être favorisée en synthétisant l'organocalcique en présence de la cétone. Les mécanismes de ces réactions sont surtout radicalaires.

Les difficultés de préparation des organocalciques ont eu pour conséquence que les propriétés chimiques de ces composés sont peu connues. Après avoir étudié les problèmes que pose leur synthèse [1], nous nous sommes intéressés à leurs réactions sur les cétones [2]. Dans ce travail, nous étudions, comme cela a été fait avec les organomagnésiens, l'évolution de la réaction entre une cétone et un organocalcique vers l'addition, la réduction et l'énolisation.

Quatre exemples de ces réactions sont connus. Les résultats obtenus sont très différents de ceux observés avec les magnésiens correspondants, ce qui peut être attribué a priori à la faible solubilité des organocalciques dans les éthers. Par réaction de l'iodure de n-butylcalcium sur la méthyl éthyl cétone dans

TABLEAU 1

RÉACTIONS DES ORGANOCALCIQUES SUR LES CÉTONES DANS LE THF SELON LA MÉTHODE GRIGNARD

R-Cal	CH ₃ -CO-CH ₃			CH ₃ -CO-n-Pr			i-Pr-CO-i-Pr		
	Rdt. global (%)	Rdt. en addition ^a (%)	Taux rdn. (%)	Rdt. global (%)	Rdt. en addition ^a (%)	Taux rdn. (%)	Rdt. global (%)	Rdt. en addition ^a (%)	Taux rdn. (%)
CH ₃ Cal	78 ^b	39	50	44 ^b	11	26	75	22	29
C ₂ H ₅ Cal	80 ^b	14	17	18	5	30	34	13	39
n-C ₃ H ₇ Cal	53	0	12	60	3	5	40	9	23

^aProduit du taux d'addition par le rendement global. ^bRendements imprécis par suite d'interférences en CPV (erreur: 5 à 10%).

TABLEAU 2

RÉACTION DE L'IODURE DE n-PROPYL-CALCIUM SUR LA DIISOPROPYL CÉTONE DANS DIVERS SOLVANTS (MÉTHODE GRIGNARD)

Nous avons fait réagir 0.05 mole d'iodure de n-propyle sur 0.05 atom-g de calcium, puis ajouté 0.05 mole de diisopropyl cétone.

Solvant	T (°C)	Période d'induction	Rendement (%)	Taux d'addition (%)	Taux de réduction (%)
THF pur (75 ml)	-30	10 min	40	23	77
THF + Tetraglyme (80 ml) (0.05 mole)	20	18 h	64	11	89
THF + Tetraglyme (100 ml) (0.05 mole)	100	2 h	76	20	80
THF + TEED ^a (90 ml) (0.05 mole)	20	10 min	76	5	95
Et ₂ O + C ₆ H ₆ (60 ml) (60 ml)	40	18 h	64	16	84

^aTEED: tétraméthyléthylènediamine.

l'éther, Glacet [3] a obtenu 40% de l'alcool tertiaire attendu. Avec la benzophénone et l'iodure de phénylcalcium, le rendement en triphénylcarbinol n'est que de 16% dans l'éther [3], alors que dans le tétrahydrofuranne il atteint 80% [4]. Avec des cétones α -éthyléniques, Gilman et Kirby [5] ont observé uniquement l'addition 1,2.

Résultats

Nous avons fait réagir des iodures d'alkylcalcium RCaI simples ($\text{R} = \text{Me}$, Et , $n\text{-Pr}$) sur trois cétones d'encombrement variable: acétone, méthyl n -propyl cétone et diisopropyl cétone. Nous avons opéré le plus souvent dans le tétrahydrofuranne (THF), qui permet le démarrage rapide de la réaction, et à basse température pour limiter l'attaque du solvant par l'organométallique.

La réaction a été réalisée selon trois modes opératoires différents: (i). La méthode Grignard, qui est celle généralement utilisée avec les organomagnésiens. (ii). La méthode, désignée par Séparation des phases, qui consiste à faire réagir séparément la phase liquide et la phase solide avec la cétone. (iii). La méthode Barbier, où nous ajoutons directement sur le calcium le mélange iodure d'alkyle—cétone.

Méthode Grignard

Nous faisons réagir dans une première étape l'iodure d'alkyle sur le calcium recouvert de THF. L'organocalcique formé étant très peu soluble, il se forme un abondant précipité. Dans une seconde étape, nous ajoutons à ce milieu hétérogène la cétone en solution dans le THF.

Les rendements obtenus, déterminés à partir de la fraction de cétone disparue, sont indiqués dans le Tableau 1. Une partie de la cétone récupérée en fin de réaction a pu être énoalisée. Le taux d'addition représente le rapport du nombre de moles d'alcool d'addition formé au nombre de moles de cétone disparue. Le taux de réduction est défini de manière analogue.

Nous observons que les rendements sont en général très inférieurs à ceux des magnésiens correspondants et que la réaction entre un organocalcique et une cétone conduit principalement à l'alcool secondaire résultant d'une réduction de la cétone.

Dans le cas de la diisopropyl cétone et de l'iodure de n -propylcalcium, nous avons essayé divers solvants susceptibles de complexer l'organocalcique. Ici encore, l'alcool de réduction est prédominant (Tableau 2). L'augmentation de la température diminue la durée de réaction, mais en contrepartie la réaction de l'organométallique sur le solvant est plus importante. L'emploi du mélange THF—Tétraglyme permet de doubler le rendement global, mais le taux d'addition n'est pas augmenté.

Avec les magnésiens, l'évolution du rapport addition/réduction est très nette au cours de la réaction, et un contrôle est possible à l'aide d'alcoolates ou de sels ajoutés au milieu [6]. Nous avons aussi observé avec les organocalciques une variation de ce rapport: en début de réaction, le taux d'addition est double du taux de réduction, alors qu'au bout de 20 heures, il n'en représente que le tiers. Cependant, étant donné la complexité du mélange constituant un organocalcique, nous n'avons pas cherché à préciser le rôle des diverses espèces

TABLEAU 3

RÉACTIONS DE L'IODURE DE MÉTHYLALCALCIUM SUR LES CÉTONES. COMPARAISON DES MÉTHODES GRIGNARD ET SÉPARATION DES PHASES

Méthode	CH ₃ -CO-n-C ₃ H ₇ + CH ₃ Cal			i-C ₃ H ₇ -CO-i-C ₃ H ₇ + CH ₃ Cal		
	Rendement (%)	Taux d'addition (%)	Taux de réduction (%)	Rendement (%)	Taux d'addition (%)	Taux de réduction (%)
Méthode Grignard	44 ^a	26	74	75	29	71
Séparation des phases	Temoin	25	75	26	19	81
	Phase liquide	100	0		100	0
Phase solide	0	100		0	100	

^aRendements imprécis par suite d'interférences en CPV (erreur 5 à 10%).

TABLEAU 4

RÉACTIONS DES ORGANOCALCIQUES SUR LES CÉTONES. COMPARAISON DES MÉTHODES GRIGNARD ET BARBIER

RCal	Méthode	CH ₃ -CO-CH ₃			CH ₃ -CO-n-Pr			i-Pr-CO-i-Pr		
		Rdt. (%)	Taux adn. (%)	Taux rdn. (%)	Rdt. (%)	Taux adn. (%)	Taux rdn. (%)	Rdt. (%)	Taux adn. (%)	Taux rdn. (%)
CH ₃ Cal	Grignard	78 ^a	50	50	44 ^b	26	74	75	29	71
	Barbier	81 ^a	32	68	80 ^a	75	25	94	58	42
C ₂ H ₅ Cal	Grignard	80 ^a	17	83	18	30	70	34	39	61
	Barbier	59 ^a	9	91	82	37	63	59	15	85
n-C ₃ H ₇ Cal	Grignard	53	12	88	60	5	95	40	23	77
	Barbier	76 ^a	19	81	72	16	84	74 ^b	39	61

^aRendements imprécis par suite d'interférences en CPV (erreur 5 à 10%). ^bA titre de comparaison, la réaction n-C₃H₇MgBr + i-Pr-CO-i-Pr donne [10]: Rendement 98%; Taux: addition 36%, réduction 60%, enolisation 2%.

pouvant exister (organocalciques mixte et symétrique, alcoolates) dont nous ne connaissons ni la solubilité, ni la réactivité.

Séparation des phases

Dans la méthode Grignard, le milieu que nous mettons en réaction avec la cétone est très hétérogène et de composition inconnue. Nous savons seulement qu'il y a très peu d'organocalcique en solution [1,7].

Afin de voir dans quelles proportions chacune des phases liquide et solide participe à la formation des alcools d'addition et de réduction, nous les avons fait réagir séparément sur la cétone. Pour cela, le milieu hétérogène résultant de la synthèse de l'organocalcique est séparé en deux fractions. La fraction témoin est traitée comme dans la méthode Grignard. De l'autre fraction, nous isolons par centrifugation les phases liquide et solide qui sont ensuite traitées individuellement par la cétone. Nous avons vérifié, en analysant le mélange des phases liquide et solide rassemblées après dosage individuel, que la quantité de cétone consommée par les phases liquide et solide séparées correspond approximativement à la quantité réagissant, dans le même temps, avec la fraction témoin.

Le Tableau 3, concernant l'iodure de méthylcalcium, montre que l'organocalcique en solution ne donne que l'alcool d'addition, alors qu'à l'état précipité, il ne conduit qu'à l'alcool de réduction*, probablement parce qu'il est sous une forme différente de celle existant en solution (l'organocalcique précipité ne peut d'ailleurs pas être redissous dans un excès de THF). Ces résultats sont à rapprocher d'une observation faite par Gilman et Schulze [8] avec l'iodure d'éthylcalcium préparé dans l'éther: le test à la cétone de Michler est négatif avec le précipité, mais positif avec la phase liquide surnageante.

Enfin, avec la méthyl n-propyl cétone, le taux en alcool d'addition, qui ne provient que de la phase liquide, permet de calculer approximativement, compte tenu du rendement de la réaction, la solubilité de CH_3CaI dans le THF à -30° . Nous avons trouvé 40 mmoles/l, ce qui correspond au résultat de Masthoff et Vierothe [7].

Méthode Barbier

Dans le cas des réactions effectuées dans le THF, nous avons vu que d'une part l'organocalcique attaque le solvant [1] et d'autre part le taux de réduction augmente avec la durée de réaction. Par ailleurs, c'est seulement l'organocalcique en solution qui conduit à l'alcool d'addition. On pourra donc favoriser la réaction d'addition en se plaçant dans des conditions telles que l'organocalcique réagisse dès sa formation, ou du moins avant que la solution ne soit saturée. La méthode Barbier, où la cétone est ajoutée dans le milieu en même temps que l'iodure d'alkyle, doit permettre d'augmenter à la fois le rendement (en diminuant l'attaque du solvant) et le taux d'addition.

Le Tableau 4 permet de comparer les résultats obtenus par les méthodes Grignard et Barbier. Avec cette dernière, les rendements sont nettement supéri-

* Avec le bromure d'éthylmagnésium en solution tétrahydrofurannique sursaturée, nous avons constaté que la phase liquide et la phase solide, traitées par la diisopropyl cétone conduisent à des taux très voisins d'addition et de réduction.

TABLEAU 5
INFLUENCE DE LA VITESSE DE COULÉE DANS LA MÉTHODE BARBIER

Vitesse de coulée (mmol/min)	Rendement % au bout de 5h	Taux adn. (%)	Taux rdn. (%)
1.5	79	19	81
1.0	86	22	78
0.5	82	37	63

eurs et les taux d'addition sont souvent améliorés par rapport à la méthode Grignard. Cependant tous les résultats décrits dans ce Tableau ne sont pas en faveur de la méthode Barbier. Si le mélange RI-cétone est ajouté trop rapidement sur le calcium, la saturation est atteinte et le taux de réduction augmente (Tableau 5). Par ailleurs, dans le but de favoriser la réaction d'addition, nous avons placé la totalité de la cétone sur le calcium et ajouté peu à peu l'iodure d'alkyle. Mais cette méthode "Barbier extrême" n'a pas été favorable à la réaction d'addition (Tableau 6), et nous avons dans ce cas constaté que les taux d'addition et de réduction étaient constants durant toute la réaction.

Discussion

Enolisation

Avec la méthyl n-propyl cétone et la diisopropyl cétone, nous n'avons pas observé d'énolisation. En effet, l'addition d'un magnésien permet de transformer la cétone restante en alcool tertiaire, ce qui indique qu'elle était libre dans le milieu.

Cependant, dans le cas de l'acétone, des auteurs russes [9] ont observé la formation de 95% d'oxyde de mésityle en ajoutant de l'iodure de méthyle à du calcium recouvert de THF et d'acétone. Dans ces conditions, qui sont celles de la méthode "Barbier extrême", nous n'avons pas décelé de produits de condensation avec la méthyl n-propyl cétone, qui est certainement moins sensible que l'acétone à la céto-lisation. Dans les réactions avec l'acétone, nous n'avons ob-

TABLEAU 6
INFLUENCE DU MODE DE RÉACTION DE L'IODURE DE MÉTHYLCALCIUM SUR LA MÉTHYL n-PROPYL CÉTONE

Méthode	Rendement (%)	Taux adn. (%)	Taux rdn. (%)
Méthode Grignard [Ca + ICH ₃] + Me-CO-n-Pr	44	26	74 ^a
Méthode Barbier rapide Ca + [ICH ₃ + Me-CO-n-Pr] (1.5 mmol/min)	80	75	25
Méthode Barbier lente Ca + [ICH ₃ + Me-CO-n-Pr] (0.5 mmol/min)	58	83	17
Méthode "Barbier extrême" [Ca + Me-CO-n-Pr] + ICH ₃	75	46	54 ^b

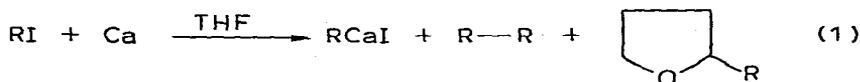
^aTaux variables durant la réaction. ^bTaux constants durant la réaction.

servé en aucun cas la formation d'oxyde de mésityle, qui n'a donc pu se former qu'en quantité très limitée (rendement en alcools 80%).

Schéma de la réaction

A partir des observations ci-dessus, il est possible de schématiser comme suit la synthèse d'un organocalcique et sa réaction sur une cétone.

(a). L'iodure d'alkyle attaque le calcium en présence de THF, selon un mécanisme radicalaire [1] pouvant évoluer de trois façons (réaction 1).



(b). La solubilité de RCaI étant très limitée, la solution est rapidement saturée et l'organocalcique précipite avec changement de structure irréversible. Quand on ajoute une cétone, la faible fraction soluble conduit à l'alcool d'addition comme avec les magnésiens. Mais la plus grande partie, précipitée sous une autre structure, ne conduit qu'à l'alcool de réduction. Les taux d'addition et de réduction obtenus avec la méthode Grignard devraient donc refléter les proportions d'organocalcique soluble et précipité. En fait, on obtient plus d'alcool d'addition car, lorsqu'on ajoute la cétone, la synthèse de l'organocalcique n'est pas terminée, et tout se passe comme si une partie de la cétone réagissait selon la méthode Barbier.

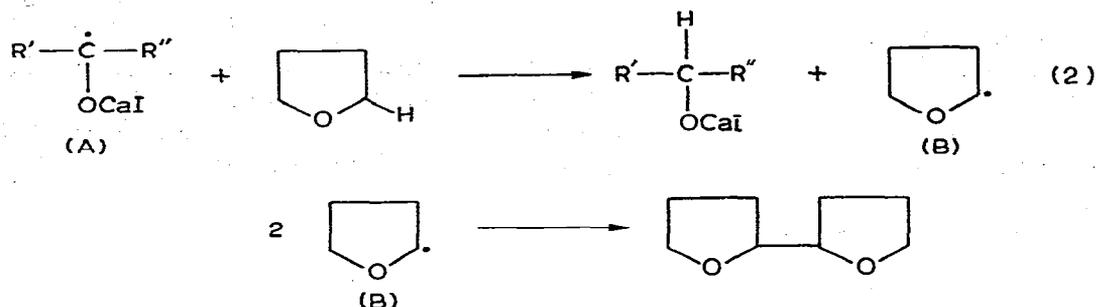
(c). Avec la méthode Barbier, l'organocalcique ne s'accumule pas dans le milieu. Si la vitesse de coulée du mélange RI-cétone est de l'ordre de grandeur de la vitesse de réaction avec la cétone, l'organocalcique réagit en phase liquide au fur et à mesure de sa formation, ce qui favorise la réaction d'addition. C'est pourquoi la vitesse de coulée a une grande influence sur le rapport du taux d'addition au taux de réduction. Dans la méthode "Barbier extrême", les résultats sont intermédiaires entre ceux obtenus avec les méthodes Grignard et Barbier. En effet, l'organocalcique se forme alors dans un mélange THF-cétone, qui constitue un milieu réactionnel très différent du THF pur.

Réduction de la cétone et attaque du solvant

L'obtention d'alcool de réduction dans le cas de l'iodure de méthylcalcium ne peut être expliquée par le mécanisme de Whitmore qui implique la présence d'un atome d'hydrogène en β du métal [10]. Nous avons par ailleurs vérifié qu'aucun des constituants du mélange (calcium en excès, iodure ou hydruure de calcium, alcoolates) ne peut, à lui seul, réduire la cétone. Cette réduction nécessite la présence simultanée de calcium, d'iodure d'alkyle et de THF.

Nous verrons au paragraphe suivant que l'organocalcique peut réagir avec la cétone selon un mécanisme radicalaire en formant tout d'abord le radical $\text{R}'\text{R}''\dot{\text{C}}-\text{OCaI}$ (A). Par fixation d'un atome d'hydrogène, ce radical conduit aisément à l'alcool de réduction. Comme le taux de réduction ainsi que l'attaque du solvant augmentent avec la durée de réaction, nous pensons que l'hydrogène est fourni par le THF, comme Blomberg et Mosher [11] l'ont proposé dans le cas des organomagnésiens. Ce mécanisme est confirmé par la présence

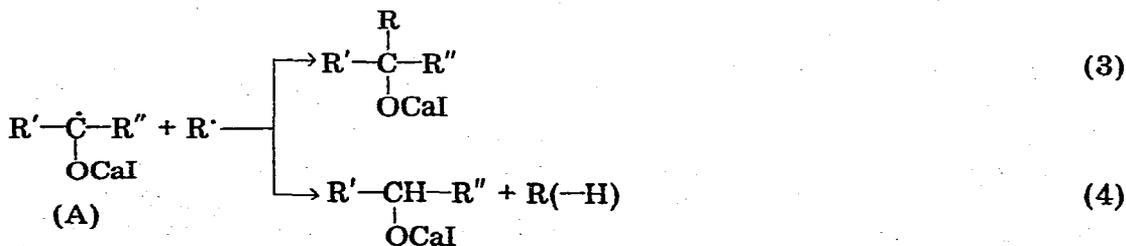
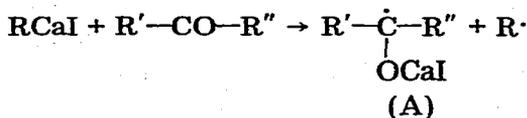
dans le milieu d' α,α' -ditetrahydrofuranne résultant de la duplication du radical (B):



Cependant la quantité d' α,α' -ditetrahydrofuranne observée est très faible ce qui signifie que le THF fournit aussi de l'hydrogène par d'autres voies, telles que l'ouverture du cycle par exemple [12a].

Mécanismes des réactions

(a). Avec la phase liquide. La formation de l'alcool d'addition se fait probablement par l'intermédiaire du radical (A) (réaction 3), mais nous ne pouvons pas exclure les mécanismes à déplacement électronique concerté proposés dans le cas des magnésiens. D'ailleurs, quand nous utilisons un organocalcique réducteur tel que n-PrCaI, nous observons avec la diisopropyl cétone la formation d'un peu d'alcool de réduction à partir de la phase liquide. Il peut se former selon le mécanisme de Whitmore ou par arrachement d'hydrogène au radical R· issu de l'organométallique (réaction 4).



(b). Avec la phase solide. Après isolement, la phase solide est reprise au THF et nous ajoutons la cétone à cette suspension. Il ne se forme que l'alcool de réduction selon la réaction (2). L'absence d'alcool d'addition indique que le THF ne solubilise pas le précipité.

Si nous remplaçons le THF par l'éther éthylique, c'est ce dernier qui fournit l'hydrogène; il est donc aussi sensible que le THF à l'attaque des radicaux [12b]. Par contre, si la phase solide isolée est reprise au benzène, il n'y a que très peu de réduction (environ 3% due probablement au THF adsorbé par le précipité), mais il ne se forme pas non plus beaucoup d'alcool d'addition (5 à

10%). Nous observons au contraire la formation d'un pinacol résultant de la duplication du radical (A) (réaction 5).



Cette réaction et la présence d' α, α' -ditetrahydrofuranne confirment l'existence d'un mécanisme radicalaire.

Méthode Barbier

Nous avons expliqué les effets observés avec la méthode Barbier en considérant que la réaction a lieu principalement en phase liquide par l'intermédiaire d'un organocalcique soluble. Mais nous avons vu [1] que la synthèse des organocalciques implique la présence de radicaux $\text{R}\cdot$. La cétone étant présente dans le milieu, il ne peut être exclu que des radicaux réagissent directement sur le groupement carbonyle, concurremment avec la formation de l'organométallique. Toutefois, aucune preuve directe ne peut être avancée pour ce mécanisme (réaction 6).



Conclusion

Les organocalciques réagissent sur les cétones pour donner surtout l'alcool de réduction. Ce résultat est en relation avec leur très faible solubilité dans les éthers. Nous avons mis en évidence une différence de réactivité entre phases liquide et solide constituant l'organocalcique. De ce fait, l'évolution de la réaction des organocalciques avec les cétones dépend dans une large mesure de la méthode utilisée pour faire réagir ces deux entités l'une sur l'autre. La phase liquide réagit approximativement comme les magnésiens. La phase solide conduit uniquement, avec les cétones, à l'alcool de réduction, par l'intermédiaire d'une réaction avec le solvant.

Les mécanismes de ces réactions sont au moins partiellement radicalaires. Les taux d'addition et de réduction obtenus avec la méthode Barbier sont parfois comparables à ceux observés avec les magnésiens. Les essais en cours avec le benzaldéhyde et d'autres fonctions confirment l'intérêt de la méthode Barbier.

Partie expérimentale

Synthèse des organocalciques

Nous utilisons le mode opératoire déjà décrit [1] en opérant à -30° avec 0.05 atom-g de calcium, 0.05 mol de RI et 100 ml de THF.

Réaction avec les cétones

(a) Méthode Grignard. Après la fin de la coulée de l'iodure d'alkyle sur le calcium, le milieu est agité encore 4 à 5 heures. La cétone (0.05 mol dans 60 ml de THF) est ajouté en 30 - 40 min environ. La température est maintenue 10 à 12 h à -30° , puis elle remonte lentement à 0° , sauf dans le cas de mélanges de solvants, où nous opérons à température ambiante ou à reflux.

(b) Méthode Barbier. En opérant sur les mêmes quantités, nous ajoutons directement sur le calcium recouvert de THF une solution d'iodure d'alkyle et de cétone dans le THF. La vitesse de coulée de ce mélange est contrôlée à l'aide d'une burette de précision.

Dosage

Après traitement habituel, le mélange est étudié par chromatographie en phase gazeuse. Nous déterminons la surface des pics correspondants à la cétone restante (d'où le rendement), aux alcools d'addition et de réduction et à l'étalon utilisé. Un étalonnage du détecteur permet d'obtenir une précision supérieure à 5% sur les dosages, sauf dans quelques cas, indiqués par un astérisque, où des interférences en CPV entraînent une erreur relative de 5 à 10%.

Bibliographie

- 1 M. Chastrette et R. Gathier, Bull. Soc. Chim. Fr., (1973) 753.
- 2 M. Chastrette et R. Gauthier, C.R. Acad. Sci. Ser. C, 274 (1972) 2013.
- 3 C. Glacet, Bull. Soc. Chim. Fr., 5 (1938) 895.
- 4 D. Bryce-Smith et A.C. Skinner, J. Chem. Soc., (1963) 577.
- 5 H. Gilman et R.H. Kirby, J. Amer. Chem. Soc., 63 (1941) 2046.
- 6 (a) R. d'Hollander et M. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg., 74 (1965) 71;
(b) M. Chastrette et R. Amouroux, C.R. Acad. Sci. Ser. C, 270 (1970) 92.
- 7 R. Masthoff et C. Vieroth, J. Prakt. Chem., 38 (1968) 182.
- 8 H. Gilman et F. Schulze, J. Amer. Chem. Soc., 48 (1926) 2463.
- 9 (a) A.V. Bogatskii, A.E. Kozhukhova et T.K. Chumachenko, Zh. Obshch. Khim., 40 (1970) 1174;
(b) A.V. Bogatskii, T.K. Chumachenko, A.E. Kozhukhova et M.V. Grenaderova, Zh. Obshch. Khim., 42 (1972) 403.
- 10 F.C. Whitmore, J. Amer. Chem. Soc., 64 (1942) 1239.
- 11 C. Blomberg et H.S. Mosher, J. Organometal. Chem., 13 (1968) 519.
- 12 S. Patai, The Chemistry of the Ether Linkage, Interscience Publishers, 1967, London, (a) p. 58; (b) p. 65.