

STEREOCHIMIE DE L'ALCOYLATION DES t-BUTYL-4 CYCLOHEXANONES

Jean-Marie CONIA et Philippe BRIET.

Laboratoire de Chimie Organique II,

Faculté des Sciences de CAEN

(Received 21 July 1964)

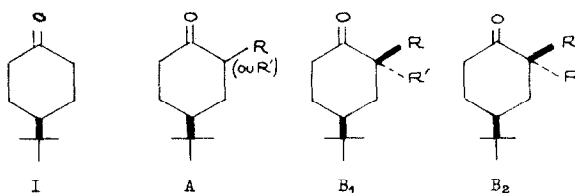
Si la stéréochimie de l'alcoylation des cyclohexanones est considérée comme régie, en général, par une attaque de l'alcoylant RX par l'ion énolate-carbanion selon une direction axiale, il n'en reste pas moins que d'autres éléments plus ou moins bien définis entrent en jeu et peuvent perturber cette stéréochimie. Sans considérer le cas de l'alcoylation au niveau d'un  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  d'un carbonyle, qui est suivie le plus souvent d'une équilibration par énolisation avec formation finale de l'épimère le plus stable, on peut constater que l'alcoylation sur un carbone tertiaire, donc ne pouvant être suivie de l'épimérisation, conduit en fait, soit à l'une ou à l'autre des deux alcoylcétones possibles, soit aux deux.

Les cas de non-stéréospécificité due à l'intervention de divers facteurs d'ordre stérique ou électronique, concernent surtout les cétostéroïdes (où le  $\text{C}_\alpha$  qui subit l'alcoylation est adjacent à un groupement à électrons  $\pi$ ) (voir par ex.:<sup>(1)</sup>), la méthylation angulaire des décalones-1 dont le méthylène en 2 a été bloqué et transformé en carbone trigonal<sup>(2)</sup> ou bien gem-diméthylé<sup>(3)</sup>. Les cas de stéréospécificité, dans lesquels le groupe alcoyle fixé n'est pas nécessairement axial, concernent certains cétostéroïdes<sup>(1 c,d)</sup>, la bicyclo [2,2,1] heptanone-2<sup>(4)</sup>, la carvomenthone<sup>(5)</sup>, et surtout la cycloalcoylation des méthyl-2 cyclohexanones comportant en position 3 une chaîne  $\gamma$ -,  $\delta$ - ou  $\varepsilon$ -bromée, lesquelles conduisent aux seules cétones bicycliques à méthyle angulaire de configuration cis, donc nées d'une attaque axiale<sup>(5, 6)</sup>.

Les lignes ci-après relatent quelques résultats se rapportant à la stéréochimie de l'alloylation de cyclohexanones monocycliques comportant un groupe t-butyl-4 et un groupe alcoyle-2 préalablement installé. En réalité, on a deux fois de suite, alcoylé la t-butyl-4 cyclohexanone (I) par deux alcoylants différents XR et XR' puis inversé l'ordre des alloylations.

Ne sont considérées ici que les configurations des produits obtenus et non pas leurs conformations (pour une bibliographie et des récents travaux concernant les conformations de cyclohexanones à substituants très encombrants voir<sup>(7)</sup>), et les seuls produits  $\alpha$ -dialcoylés (l'alloylation d'une  $\alpha$ -alcoyl cyclohexanone se fait aussi, pour 10 à 20 %, en position  $\alpha'$  et les cétones de ce type, formées dans les réactions ici décrites, seront étudiées à part).

On pouvait penser que l'alloylation des t-butyl-4 cyclohexanones déjà substituées-2 (A) conduirait, si elle était stéréospécifique, à un seul épimère (B<sub>1</sub> ou B<sub>2</sub>) et, si elle avait lieu selon une direction axiale, à l'épimère où le deuxième alcoyle fixé et le groupe t-butyle seraient en trans, l'un par rapport à l'autre, par exemple à B<sub>1</sub> si l'ordre des alloylations à partir de (I) était : R puis R'.



Dans tous les cas jusqu'ici étudiés, nous avons constaté que l'alloylation des cétones (A) n'est pas stéréospécifique et qu'en fait le mélange B<sub>1</sub> + B<sub>2</sub> obtenu est principalement constitué de l'épimère où le deuxième alcoyle fixé et le groupe t-butyle sont en cis. Les exemples de dialcoylations de (I) ici exposés sont : méthylation - isobutylation et méthylation-méthallylation, et les dialcoylations inverses.

Ont été préalablement préparés à partir de (I) (et obtenues rigoureusement pures par CPV<sup>(8)</sup>), la première par l'intermédiaire du dérivé oxalylé et les deux autres directement par la méthode au t-amylate de sodium :

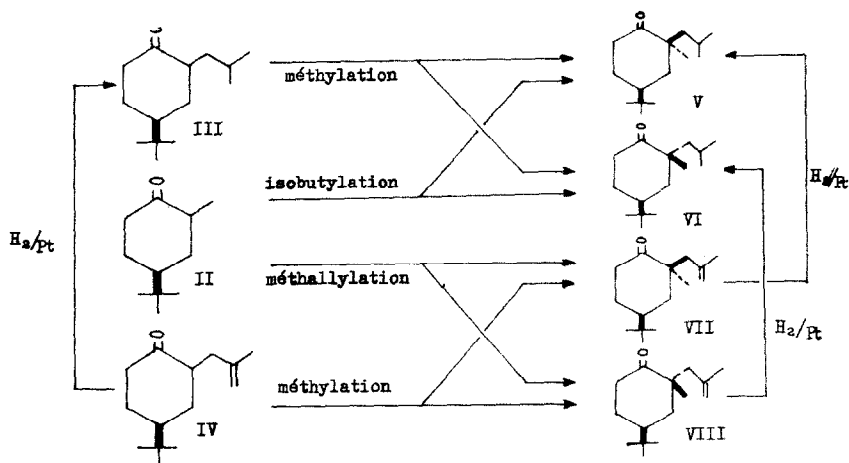
1°/ la méthyl-2 t-butyl-4 cyclohexanone (II) Eb<sub>0,2</sub>, 46°5-47° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4601 ; λ<sub>max</sub> 276 mμ (19)<sup>(9)</sup> ; en RMN<sup>(10)</sup> le signal du méthyl en 2 apparait à τ 9,07 (doublet, J 8 cps) ; le mélange à l'équilibre comporte 93 % à méthyl équatorial et 7 % à méthyl axial (CPV). Oxime F : 142-143°. Voir<sup>(11)</sup>.

2°/ l'isobutyl-2 t-butyl-4 cyclohexanone (III) Eb<sub>0,2</sub>, 69-71° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4602 ; λ<sub>max</sub> 276 mμ (34) et 283 mμ (33) ; le mélange à l'équilibre comporte 80 % d'isobutyl équatorial et 20 % d'isobutyl axial (CPV). Oxime F : 130°.

3°/ la méthallyl-2 t-butyl-4 cyclohexanone (IV) Eb<sub>0,2</sub>, 74-75° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4728 ; λ<sub>max</sub> 282 mμ (35) ; le mélange à l'équilibre comme pour (III) est 80 : 20. Oxime F : 142-143°. L'hydrogénation catalytique de (IV) donne (III) et constitue une meilleure méthode de préparation de cette dernière.

L'isobutylation de la cétone méthylée (II), par l'iodure d'isobutyle et le t-amylate, à températures et concentrations différentes, donne un produit d'alcoylation Eb<sub>11</sub> 137-140° dont la CPV montre qu'il est constitué de : — 12 % d'une cétone isobutylée-6 (d'après la RMN et l'absence de bandes vers 1420 cm<sup>-1</sup> en infrarouge) — 52 % de méthyl-2 isobutyl-2 t-butyl-4 cyclohexanone (i-But. et t-But. en cis) (B<sub>1</sub>) (R = i-But. R' = Me) (V) F 42° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4610 ; δ (CH<sub>3</sub><sup>α</sup>) 1420 cm<sup>-1</sup> ; λ<sub>max</sub> 295 mμ (27) ; en RMN le signal CH<sub>3</sub> en 2 apparait à τ 9,03 (singulet) Oxime F 146° — 36 % de la cétone épimère (i-But. et t-But. en trans) (B<sub>2</sub>) (R = i-But. R' = Me) (VI) liquide ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4564 ; spectre IR pratiquement superposable au précédent quant à la position des bandes et δ (CH<sub>3</sub><sup>α</sup>) 1420 cm<sup>-1</sup> ; λ<sub>max</sub> 295 mμ (30) ; en RMN le signal CH<sub>3</sub> en 2 est à τ 8,93 (singulet). Oxime F 73-75°. Pour preuves de structure de (V) et (VI) par voie chimique, voir plus loin.

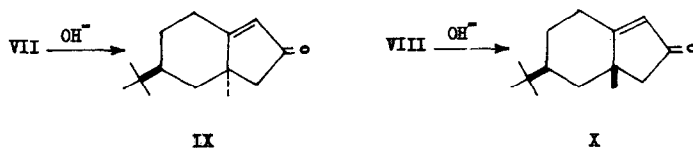
La méthylation de la cétone isobutylée (III) par l'iodure de méthyle et le t-amylate donne un produit d'alcoylation Eb<sub>13</sub> 145-148° dont une même étude en CPV montre qu'il est constitué de : — 29 % de plusieurs cétones stéréoisomères méthylées-6 (aucune ne présente en IR la bande à 1420 cm<sup>-1</sup>) — 19 % de (V) (i-But. et t-But. en cis) — 52 % de (VI) (i-But. et t-But. en trans) ; ces deux dernières aisément identifiées, notamment par leurs spectres IR et RMN.



La méthallylation de la cétone méthylée (II) par le chlorure de méthallyle et le t-amylate donne un produit d'alcoylation Eb<sub>13</sub> 144-147° dont l'étude en CPV indique la composition suivante : — 15 % de cétones stéréoisomères méthallylées-6 — 48 % de méthyl-2 méthallyl-2 t-butyl-4 cyclohexanone (méthallyl et t-butyl en cis) (B<sub>1</sub>)(R = méthallyl R' = Me) (VII) Liquide ;  $n_D^{23}$  1,4785 ;  $\delta$  (CH<sub>2</sub><sup>α</sup>) 1420 cm<sup>-1</sup> ;  $\lambda_{\max}$  296 mμ (34) ; en RMN le signal CH<sub>3</sub> en 2 apparaît à τ 9,07 (singulet) ; Oxime F 150-151° — 37 % de la cétone épimère (méthallyl et t-butyl en trans) (B<sub>2</sub>) (R = méthallyl R' = Me) (VIII) liquide ;  $n_D^{23}$  1,4749 ; spectre IR très semblable au précédent avec  $\delta$  (CH<sub>2</sub><sup>α</sup>) 1420 cm<sup>-1</sup> ;  $\lambda_{\max}$  294 mμ (30) ; en RMN le signal CH<sub>3</sub> en 2 est à τ 8,89 (singulet) ; Oxime F 120-121°.

La méthylation de la cétone méthallylée (IV) par l'iodure de méthyle et le t-amylate donne un produit d'alcoylation Eb<sub>11</sub> 138,5-140° se révélant par CPV constitué de : — 15 % de plusieurs cétones stéréoisomères méthylées-6 — 34 % de la cétone (VII) et 51 % de la cétone (VIII).

Les cétones (VII) et (VIII) constituent un couple d'épimères analogue au couple (V)-(VI), (VII) donnant par hydrogénation catalytique une cétone solide (F 42°) identique à (V) et (VIII) une cétone liquide identique à (VI) (spectres IR totalement superposables).



Les configurations précises des deux cétones du couple méthyl-méthallyl (VII) et (VIII) (donc de (V) et (VI)) sont déterminées chimiquement de la manière suivante :

par ozonisation, (VII) et (VIII) donnent les deux dicétones épimères correspondantes : acétyl-2 méthyl-2 t-butyl-4 cyclohexanones; ces dernières soumises à l'action de la potasse dans des conditions rigoureusement identiques (solution à 5 % à 100° pendant 3 heures) pour effectuer la cyclisation totale, conduisant toutes deux au produit né de la céto-lisation au niveau du carbonyle cyclohexanone, la déshydratation totale du céto-l se faisant lors de l'isolement en CPV (210°) : (VII) est cyclisée à 98 % en la t-butyl-3 méthyl-1 bicyclo [4.3.0] nonène-6 one-E correspondante (IX)  $F 43^{\circ}$  ;  $\nu_{\text{C=O}}^{\text{CCl}_4} 1711 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=C}}^{\text{CCl}_4} 1624 \text{ cm}^{-1}$  ; et bande à 3070 ;  $\lambda_{\text{max}} 226 \text{ m}\mu$  (13800) et 316 m $\mu$  (33), 327 m $\mu$  (36), 339 m $\mu$  (28) ; (VIII) n'est cyclisée qu'à 48 % en la cétone épimère (X), liquide, de spectre IR très voisin de (IX) sauf dans le domaine 1400-1000  $\text{cm}^{-1}$  des vibrations squelettales.

## REFERENCES

1. a) E. Wenkert et A. Tahara, J. Amer. Chem. Soc., 82, 3229 (1960)  
b) W.S. Johnson, R.G. Christiansen et R.E. Ireland, J. Amer. Chem. Soc., 79, 1995 (1957).  
c) M.E. Kuehne, J. Amer. Chem. Soc., 83, 1492 (1961)  
d) L.H. Sarett, W.F. Johns, H.E. Beyler et G.E. Arth, J. Amer. Chem. Soc., 75, 2112 (1953)
2. W.S. Johnson et Coll., J. Amer. Chem. Soc., 84, 2181 (1962)
3. J.M. Conia et F. Rouessac, Bull. Soc. Chim., 1925 (1963)
4. E.J. Corey et R.J.Hartmann et P.A. Watakencherry, J. Amer. Chem. Soc., 84, 2611 (1962)
5. R. Howe et F.J. McQuillin, J. Chem. Soc., 1194 (1958)
6. F. Rouessac et J.M. Conia, Bull. Soc. Chim., 450 (1963) et Bull. Soc. Chim. 1930 (1963)
7. B.J. Armitage, G.W. Kenner et M. J. T. Robinson, Tetrahedron Letters, 20, 747 (1964); W.D. Cotterill et M.J.T. Robinson, Tetrahedron Letters, 20, 765 (1964) et Tetrahedron Letters, 20, 777 (1964)
8. Les chromatogrammes ont été obtenus avec des Aerograph A 90 P et A 700, l'hydrogène étant utilisé comme gaz porteur; la même colonne cyanosilicone XF-1150 a permis des séparations tant en analytique qu'en préparatif pour les t-butyl-4 cyclohexanones ici décrites.
9. UV : toutes mesures faites dans le cyclohexane.
10. Les spectres de RMN, dus à F. Hemmert (Strasbourg), ont été pris avec un Varian A-60, en solution dans CCl<sub>4</sub>, avec Si(Me)<sub>4</sub> comme référence interne, les signaux étant donnés dans l'échelle τ.
- 111 N.L. Allinger et H.M. Blatter, J. Amer. Chem. Soc., 84, 994 (1961).