

CUPRATES LITHIQUES ET MAGNESIENS : SYNTHÈSE STEREO-
SPECIFIQUE DE CÉTONES ISOMÈRES

Ngoc-Tuyet LUONG-THI et Henriette RIVIÈRE
Institut de Chimie des Substances Naturelles - C.N.R.S.
91 - GIF SUR YVETTE (France)

et

Jean-Pierre BÉGUÉ et Colette FORESTIER
Groupe de Recherches N° 12 - C.N.R.S.
2, rue Henri Dunant Boîte Postale N° 28
94 - THIAIS (France)

(Received in France 6 May 1971; received in UK for publication 10 May 1971)

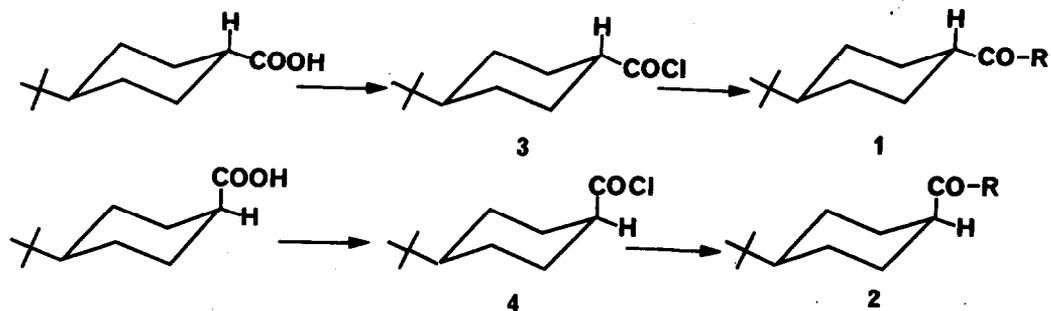
Il est maintenant bien connu que les cuprates lithiques ($R_2Cu^-Li^+$) réagissent avec les chlorures d'acides en donnant des cétones (1, 2, 3, 4, 5). Récemment, nous avons montré qu'il en va de même avec les cuprates magnésiens (6a, b, 7).

La mise en évidence de cette analogie de comportement entre cuprates lithiques et magnésiens permettait donc d'envisager l'emploi de l'un ou de l'autre de ces réactifs selon leurs facilités d'accès.

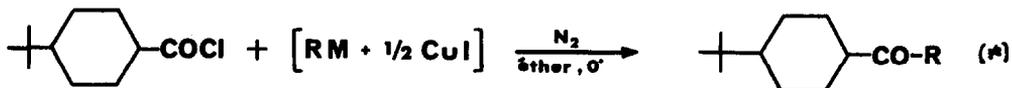
Nous avons pensé utiliser les propriétés de ces cuprates pour préparer les cétones 1 et 2 à partir des chlorures d'acides 3 et 4. En effet la conformation bloquée et l'unique direction d'énolisation font de ces cétones 1 et 2 d'excellents modèles pour des études de mécanismes réactionnels et de stéréochimie que nous poursuivons (8, 9, 10, 11).

En outre, dans le cadre de l'étude générale effectuée par deux d'entre nous sur la réactivité comparée des cuprates lithiques et des cuprates magnésiens (12, 6), il nous a paru nécessaire entre autres de déterminer le degré de stéréosélectivité de ces réactifs; les composés 3 et 4 sont particulièrement adaptés à ce problème.

C'est dans ces perspectives que nous avons entrepris la présente étude et effectué les réactions consignées dans le schéma ci-dessous.



Le tableau ci-dessous indique les rendements en cétones obtenus à partir des chlorures d'acides.



R	M	3	4	3 + 4 (1-1)
a C ₆ H ₅	Li	62 % **	85 % ***	60 %
b C ₆ H ₄ -OCH ₃	Mg	65 %	>50 % ***	50 %
c C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂	Li	50 %	85 % ***	50 %
d C(CH ₃) ₃	Mg	-	60 % ***	80 %

* Tous les cuprates ont été obtenus par addition d'une mole de RM à 0,5 mole de CuI. La réaction est effectuée avec un excès de réactif RM/R'COCl = 1,2.

** Les rendements indiqués sont ceux en produits isolés et purs. Dans le cas de 1b et 2b ils sont indicatifs et donnés par défaut. Les rendements obtenus à partir du mélange 3/4 = 1 sont généralement inférieurs à ceux obtenus à partir des isomères purs à cause de la cristallisation moins aisée.

*** Il a été vérifié (CPG) sur le produit brut qu'il n'y avait pas formation de cétone 1 provenant d'une isomérisation.

Les expériences ont été effectuées en tenant compte de nos diverses observations (13), en particulier sur le rôle important que joue la nature de l'halogène tant du réactif magnésien que du sel de cuivre, sur le cours de la réaction. Ces observations nous ont permis de nous placer dans des conditions expérimentales telles que la formation d'alcool tertiaire, due à une addition 1-2 sur le carbonyle, est négligeable.

Les résultats obtenus montrent (voir tableau) que les cuprates magnésiens comme les cuprates lithiques sont de bons agents de transformation de chlorures d'acides en cétones (14). Ce fait est particulièrement intéressant lorsque le lithien R-Li est d'un accès difficile, notamment lorsqu'il est obtenu par échange, tel est le cas du paraméthoxyphényl lithium. Notons, de plus, que la méthode utilisée permet la synthèse des tertiobutyl-4 pivaloylcyclohexane 1d et 2d avec des rendements excellents alors que ces cétones n'avaient pu être obtenues par la voie précédemment décrite (15).

Soulignons le mérite essentiel de la synthèse décrite et, plus généralement celui de la réaction des cuprates sur les chlorures d'acide, qui est de ne pas modifier la configuration du carbone en α du carbonyle. Les expériences conduites sur chacun des chlorures d'acide isomères nous a montré qu'il n'y avait pas d'épimérisation durant la réaction. On a donc un procédé pour obtenir stériquement pures les cétones 2 à carbonyle axial qui sont les isomères thermodynamiquement les moins stables. Il s'en suit que, contrairement aux organomagnésiens qui sont des réactifs énolisants et peuvent donc conduire à des mélanges, ces cuprates permettent de réaliser des synthèses stéréospécifiques. Cette méthode a permis ainsi de réaliser une synthèse des cétones 1 et 2 plus courte et plus générale que celle précédemment décrite (15).

- (1) O.P. Vig, J.C. Kapur et S.D. Sharma, J.Indian Chem.Soc.,
a) 1968, 45, 734; b) 1969, 46, 167.
- (2) C. Jallabert, N.T. Luong Thi et H. Rivière, Bull.Soc.chim. France,
1970, 797.
- (3) J.F. Normant et M. Bourgain, Tetrahedron Letters, 1970, 2659.
- (4) A.E. Jukes, S.S. Dua et H. Gilman, J.Organometal.Chem., 1970, 241.
- (5) G.H. Posner et C.E. Whitten, Tetrahedron Letters, 1970, 4647.
- (6) a, N.T. Luong Thi et H. Rivière, Tetrahedron Letters, 1971, 587.
b) ni la composition, ni la structure de ces complexes n'est encore élucidée.

- (7) L'obtention de cétones à partir des chlorures d'acides correspondants à l'aide d'organomagnésiens additionnés de sels cuivreux est également rapportée par J.E. Dubois, M. Boussu et C. Lion, *Tetrahedron Letters*, 1971, 829.
- (8) M. Bettahar et M. Charpentier, *Chem.Com.*, 1970, 629.
- (9) D. Baudry, J.P. Bégué et M. Charpentier, *Bull.Soc.chim. France*, 1971, 1416.
- (10) M. Charpentier, J. Sansoulet et B. Tchoubar (à paraître).
- (11) J.P. Bégué et M. Charpentier, *Angew Chem*, 1971, sous presse.
- (12) N.T. Luong Thi et H. Rivière, *Tetrahedron Letters*
a) 1970, 1579; b) 1970, 1583.
- (13) Le dosage et la réactivité des deux phases solide et liquide, formées par addition de CuX à $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ montrent que le liquide contient une entité donnant de l'addition 1-2 lorsque $\text{X} = \text{Cl}$; pour $\text{X} = \text{I}$ cette entité est absente. En revanche avec $\text{C}_5\text{H}_5\text{MgI}$ il est avantageux d'utiliser CuCl . Dubois et Coll. (7) ont également observé un effet dû à CuX .
- (14) Ces complexes magnésiens transforment également avec de bons rendements les chlorures d'acides α chlorés en cétones α chlorées correspondantes et les chlorures d'acides α éthyléniques en cétones α éthyléniques (N.T. Luong Thi, H. Rivière et A. Spassky, à paraître).
- (15) D. Baudry, J.P. Bégué, M. Bettahar, M. Charpentier, C. Pardo et J. Sansoulet, *Bull.Soc.chim. France*, 1971, 1413.