

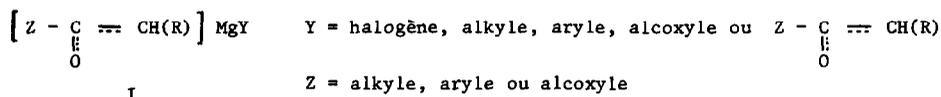
ATTAQUES AXIALES DE CETONES CYCLIQUES PAR DES NUCLEOPHILES VOLUMINEUX
 I - ADDITION DE MAGNESIENS D'ESTERS TERTIAIRES SUR LA TERTIOBUTYL-4 CYCLOHEXANONE,
 LA TRIMETHYL-3,3,5 CYCLOHEXANONE ET LA (-) MENTHONE.

N. IDRISSE, M. PERRY et Y. MARONI-BARNAUD

Equipe de Recherche du C.N.R.S. n° 13, Associée à l'Université Paul
 Sabatier, 118, route de Narbonne, 31077 TOULOUSE CEDEX FRANCE

(Received in France 19 September 1973; received in UK for publication 25 September 1973)

Les magnésiens carbonylés de formule générale I :



sont généralement considérés dans la littérature comme des énolates (forme O-métallée) (1), mais nous avons récemment établi (2) qu'ils sont aussi susceptibles d'exister sous forme C-métallée mixte ou symétrique. Ce sont de bons nucléophiles qui permettent de réaliser des condensations "aldoliques" en évitant les réactions parasites (1,3). Ayant montré qu'ils se fixent sur les cétones cycliques pour conduire à des β-hydroxyesters (cétones) à OH axial ou équatorial (4 à 7), nous nous sommes intéressés aux stéréochimies de ces additions dans différents solvants. La présente communication est consacrée aux résultats obtenus avec les dérivés issus d'esters de tertiobutyle I (Y = Cl, R = H ou Me, Z = OtBu) opposés à trois cétones cycliques la t.butyl-4 cyclohexanone II, la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone III et la (-) menthone IV.

Les nucléophiles sont préparés par énolisation de l'acétate ou du propionate de t.butyle au moyen de iPrMgCl. Nous avons signalé que, dans l'éther, leur addition sur les cétones précédentes donne lieu à une attaque équatoriale stéréospécifique (4,5). Mais lorsque la basicité du milieu augmente l'attaque axiale peut devenir très importante. Dans tous les exemples rapportés il s'agit de résultats sous contrôle cinétique. Les configurations ont été déterminées grâce aux caractéristiques IR et RMN et par passage aux alcools tertiaires correspondants, les dosages de diastéréoisomères effectués par RMN et CPV.

Le tableau 1 rassemble les numérotations des β-hydroxyesters :

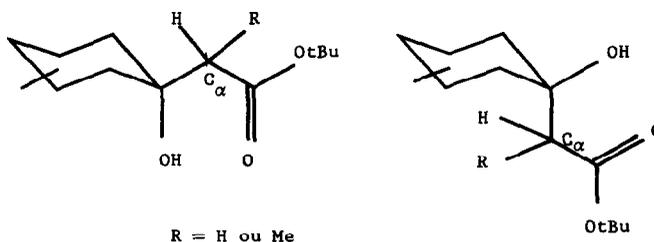


Tableau 1 : Numérotation des
β-hydroxyesters isomères

| cétone | R = H | | R = Me | |
|--------|-------|-------|---|---|
| | OH ax | OH eq | OH ax | OH eq |
| II | V | VI | VII | VIII |
| III | IX | X | XI (C _α S)* XIII(C _α R)* | XII (C _α S)* XIV(C _α R)* |
| IV | XV | XVI | XVII(C _α R) XIX (C _α S) | XVIII(C _α S) XX (C _α R) |

* dans l'énantiomère où le C₅ sur le cycle est R

Tableau 3 :

Condensation des dérivés I' sur la cétone II

| solvant | R | OH ax | OH eq | Rdt % |
|-------------------------------|----|---------|----------|-------|
| C ₆ H ₆ | H | 60(V) | 40(VI) | 16 |
| | Me | 90(VII) | 10(VIII) | 55 |
| DMM | H | 47 | 53 | 65 |
| | Me | 85 | 15 | 70 |
| DMM + HMPT 50 50 | H | - | - | - |
| | Me | 75 | 25 | 80 |
| DMM + DMSO 50 50 | H | 18 | 82 | 74 |
| | Me | 70 | 30 | 90 |

Tableau 4 :

Condensation des dérivés I sur la cétone III

| solvant | métal | R | OH ax | OH eq | Rdt % |
|---------------------|-------|----|--------------------|-------|-------|
| Et ₂ O | Mg | H | 100(IX) | 0 | 90 |
| | | Me | 100 (XI + XIII) | 0 | 35 |
| HMPT | Mg | H | 64 | 36(X) | 56 |
| | | Me | 100 * | 0 | 30 |
| DMM | Zn | H | 100 | 0 | 92 |
| | | Me | 100 * | 0 | 63 |
| DMM + DMSO 50 50 | Zn | H | 90 | 10 | 80 |
| | | Me | 100 * | 0 | 55 |

* Rapport XI/XIII ≈ 50/50

Tableau 2 :

Condensation des dérivés I sur la cétone II

| solvant | R | OH ax | OH eq | Rdt % |
|--|----|---------|---------|-------|
| Et ₂ O | H | 96 (V) | 4(VI) | 70 |
| | Me | 93(VII) | 7(VIII) | 50 |
| DMM | H | 90 | 10 | 50 |
| | Me | 73 | 27 | 50 |
| Et ₂ O + C ₆ H ₆ 10 90 | H | 85 | 15 | 60 |
| | Me | 92 | 8 | 50 |
| THF | H | 75 | 25 | 40 * |
| | Me | 72 | 28 | 25 * |
| HMPT + Et ₂ O 50 50 | H | 38 | 62 | 55 * |
| | Me | 67 | 33 | 25 * |
| HMPT | H | 19 | 81 | 40 * |
| | Me | 50 | 50 | 10 * |

* Le faible rendement n'est pas dû à une transformation ultérieure des hydroxyesters. On retrouve les produits de départ et de l'α-propionylpropionate de t.butyle.

Tableau 5 :

Condensation des dérivés I sur la cétone IV

| solvant | métal | R | OH ax | OH eq | Rdt % |
|---------------------------------|-------|----|---------------------|---------|-------|
| Et ₂ O ^{a)} | Mg | H | 100(XV) | 0 | 85 |
| | | Me | 100 * (XVII+XIX) | 0 | 50 |
| HMPT ^{b)} | Mg | H | 52 | 48(XVI) | 20 |
| | | Me | 100 * | 0 | 45 |
| DMM ^{c)} | Zn | H | 79 | 21 | 61 |
| | | Me | 100 * | 0 | 70 |
| DMM+DMSO ^{d)} 50 50 | Zn | H | 75 | 25 | 82 |
| | | Me | 100 * | 0 | 90 |

* Pourcentages relatifs XVII/XIX :

a) 40/60 b) 65/35

c) 10/90 d) 35/65

Le tableau 2 indique les pourcentages d'isomères V à VIII obtenus avec la cétone II. Pour celle-ci PANSARD et GAUDEMAR (8) ont également observé une attaque cinétique axiale de 82% avec le zincique $\left[\begin{array}{c} \text{tBuO-C} \\ | \\ \text{O} \end{array} \text{-CH(R)} \right]$ ZnBr I' (R = H) dans le mélange équimoléculaire diméthoxyméthane + diméthylsulfoxyde (DMM + DMSO). C'est pourquoi nous avons examiné aussi la stéréochimie de fixation sur II de l'intermédiaire I' (R = Me) dans les conditions préconisées par les auteurs : tableau 3. Le rendement global d'addition est excellent mais l'inversion de stéréosélectivité avec la basicité du milieu beaucoup moins nette que pour le zincique I' (R = H) ou les magnésiens I (R = H ou Me). Dans les tableaux 4 et 5 figurent les résultats comparés des condensations des nucléophiles I et I' avec les cétones III et IV, dans les solvants précédemment sélectionnés pour leur propension à provoquer le maximum de stéréosélectivité. Chaque réaction peut fournir deux diastéréoisomères quand R = H et quatre lorsque R = Me (tableau 1).

Pour R = H, avec les dérivés I on retrouve le phénomène déjà constaté avec la cétone II : attaque équatoriale stéréospécifique dans l'éther, attaque axiale importante dans le HMPT. Avec les dérivés I' l'entrée équatoriale demeure très prépondérante et on ne trouve pas beaucoup de différence de stéréosélectivité quand on passe de DMM à DMM + DMSO.

Pour R = Me, la fixation équatoriale est unique avec les dérivés I comme I' dans tous les milieux. Mais le phénomène d'induction asymétrique dû à la présence d'un isopropyle en α du C=O dans la (-) menthone IV, est par contre très différent lorsqu'on fait varier le métal et le solvant : 65% d'isomère XVII (C $_{\alpha}$ R) quand M = Mg dans HMPT, 90% d'isomère XIX (C $_{\alpha}$ S) quand M = Zn dans DMM.

Les attaques cinétiques axiales importantes ainsi mises en évidence dans un certain nombre de cas sont très inattendues étant donné le volume relativement important du nucléophile. Sur la t.butyl-4 cyclohexanone II l'addition axiale des réactifs de Grignard MeMgX ne dépasse pas 46% (9, 10) et celle de CH₂=CH-CH₂MgBr 52% (11). A notre connaissance une entrée axiale de 80-90% n'est signalée que pour H $^{-}$ (réduction par les hydrures complexes) (12), certains acétylures métalliques (13) et Me₃Al dimère (organométallique/cétone = 2) dans le benzène (10, 14). Sur la (-) menthone IV l'attaque axiale maximum d'un magnésien rapportée dans la littérature paraît celle de HC≡CMgBr : 28% (15). Avec la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone III on n'a jamais observé de fixation axiale d'un Grignard supérieure à 4% (5, 17) et même l'entrée d'un ion hydrure se fait préférentiellement du côté équatorial : \geq 55% (12, 16). Note ajoutée à la correction des épreuves (20,21

Les attaques axiales observées avec les magnésiens d'esters tertiaires I : 80 et 50% sur II quand R = H et Me resp., 48% sur IV et 36% sur III quand R = H, sont donc très intéressantes d'un point de vue pratique et théorique. Elles permettent notamment d'accéder à des alcools à OH équatoriaux issus de cétones cycliques encombrées. A partir de l'hydroxyester X nous avons préparé aisément le cis éthyl-1 triméthyl-3,3,5 cyclohexanol que nous avons isolé en très petite quantité à partir de l'alcool acétylénique correspondant (5) et que, plus récemment, d'autres auteurs (17) n'ont pas réussi à synthétiser.

Nous nous efforçons de déterminer la nature des espèces nucléophiles responsables de l'attaque équatoriale stéréospécifique observée dans l'éther et de l'attaque axiale inhabituellement élevée mise en évidence dans HMPT. Nous avons déjà établi que c'est la forme énolate qui est responsable de la première, il reste à préciser si l'addition se déroule par un mécanisme SE₁' ou SE₂. Il est très probable que ce sont les formes C-métallées qui provoquent l'attaque axiale (8).

Mais l'importance de celle-ci ne s'explique par aucune des théories actuellement proposées (12, 18) pour rendre compte de la stéréochimie des additions nucléophiles sur les cétones cycliques. A côté de l'empêchement stérique d'approche et des tensions de torsion dans l'état de transition il est vraisemblable qu'il faut tenir compte des facteurs orbitaux et considérer la "dureté" relative et la charge nette des entités susceptibles d'intervenir (19) (20).

Références

- 1) - H.O. HOUSE, D.S. CRUMRINE, A.Y. TERANISHI et H.D. OLMSTEAD, J. Amer. Chem. Soc., **95**, 3310 (1973) et références citées.
- 2) - J. BERTRAND, L. GORRICHON-GUIGON, Y. KOUDSI, M. PERRY et Y. MARONI-BARNAUD, C.R. Acad. Sci., **276 C**, sous presse (1973)
- 3) - L. GORRICHON-GUIGON, Thèse Docteur ès-Sciences Toulouse (1973), CNRS AO 8291 et références citées.
- 4) - M. PERRY et Y. MARONI-BARNAUD, Bull. Soc. Chim. Fr., 2372, 3574 et 3581 (1969)
- 5) - M. PERRY, Y. MARONI-BARNAUD, J.C. RICHER et D. CHARRAS, Bull. Soc. Chim. Fr., 3981 (1970)
- 6) - Y. MARONI-BARNAUD, P. MARONI et R. CANTAGREL, Bull. Soc. Chim. Fr., 4051 (1971)
- 7) - Y. KOUDSI et Y. MARONI-BARNAUD, C.R. Acad. Sci., **275 C**, 427 (1972)
- 8) - J. PANSARD et M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., **271 C**, 159 (1970)
- 9) - P.R. JONES, E.J. COLLIER et W.J. KAUFFMAN, J. Org. Chem., **34**, 3566 (1969) et références citées.
- 10) - E.C. ASHBY, S.H. YU et P.V. ROLING, J. Org. Chem., **37**, 1918 (1972) et références citées
- 11) - M. CHEREST et H. FELKIN, Tetrahedron Letters, **18**, 2205 (1968)
- 12) - E.L. ELIEL et Y. SENDA, Tetrahedron, **26**, 2411 (1970) et références citées
- 13) - G.F. HENNION et F.X. O'SHEA, J. Amer. Chem. Soc., **80**, 614 (1958)
- 14) - J.L. NAMY, C.R. Acad. Sci., **272 C**, 1334 (1971)
- 15) - J. PHILIPPE, M.L. CAPMAU et W. CHODKIEWICZ, Bull. Soc. Chim. Fr., 2248 (1971)
- 16) - S.R. LANDOR et J.P. REGAN, J. Chem. Soc., **C**, 1159 (1967)
- 17) - S.R. LANDOR, P.W. O'CONNOR, A.R. TATCHELL et I. BLAIR, J. Chem. Soc., Perkin I, 473 (1973)
- 18) - M. CHEREST et H. FELKIN, Tetrahedron Letters, 383 (1971) et références citées.
- 19) - Nous remercions pour de fructueuses discussions Mme J. SEYDEN-PENNE (G.R. 12 THIAIS) et M. NGUYEN TRONG ANH (ORSAY) avec lesquels nous poursuivons le développement de cet aspect de notre travail.
- 20) - Nous prenons connaissance des nouveaux résultats de ASHBY et coll. (21) pour les condensations de AlR_3 sur les cétones cycliques, notamment II et III, dans C_6H_6 (rapport AlR_3 /cétone $\geq 2/1$). Ils obtiennent les % d'attaque axiale suivants : avec II $\cong 90$ pour R = Et ou Ph ; avec III, 40, 22 et 0 pour R = Me, Et et Ph resp. Les auteurs proposent un nouveau concept, "l'effet de compression" pour expliquer les entrées axiales observées.
- 21) - J. LAEMMLE, E. C. ASHBY et P. V. ROLING, J. Org. Chem., **38**, 2526 (1973)