

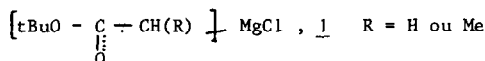
ATAQUES AXIALES DE CETONES CYCLIQUES PAR DES NUCLEOPHILES VOLUMINEUX.
 II - ADDITION DE MAGNESIENS DE CETONES SUR LA TERTIOBUTYL-4 CYCLOHEXANONE, LA CIS
 DIMETHYL-3,5 CYCLOHEXANONE ET LA TRIMETHYL-3,3,5 CYCLOHEXANONE

Y. KOUDSI et Y. MARONI-BARNAUD

Equipe de Recherche du CNRS 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)

Dans une précédente communication (1) nous avons signalé que les magnésiens d'esters de tertiobutyle 1 :

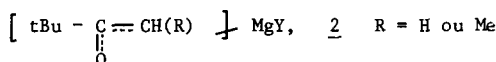


se fixent sur certaines cétones cycliques par une attaque équatoriale stéréospécifique

dans l'éther et axiale importante dans l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT). Ce dernier type de stéréochimie est très inattendu vu le relativement grand volume du nucléophile. Il est donc intéressant de savoir si un phénomène analogue se produit avec les magnésiens de cétones.

Nous rapportons les résultats obtenus en utilisant :

- Comme nucléophiles les dérivés 2 :



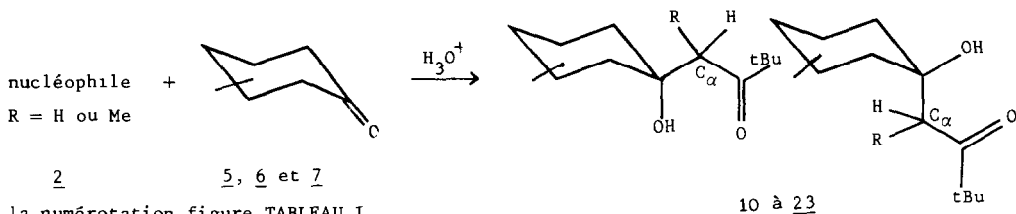
résultant d'une énoilisation directe des cétones correspondantes Me-CO-tBu 3 et Et-CO-tBu 4

- Comme réactants la t.butyl-4 cyclohexanone 5, la cis diméthyl-3,5 cyclohexanone 6 et la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone 7.

Les condensations ont été réalisées dans un solvant unique l'éther mais en faisant varier la nature de Y. Pour cela nous avons employé trois techniques :

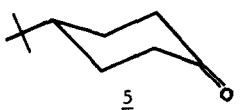

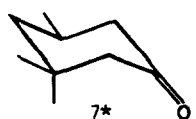
- énoilisation de 3 ou 4 par un halogénure d'alkyl ou d'arylmagnésium
- énoilisation de 3 ou 4 par un magnésien symétrique ramifié : (iPr)₂Mg obtenu en précipitant par la quantité calculée de dioxanne une solution étherée de iPrMgX (2) et en éliminant MgX₂ par centrifugation.
- énoilisation de 4 par iPrMgBr puis précipitation par le dioxanne (3).

"Les énolates" 2 ainsi obtenus, condensés sur les cétones 5, 6, ou 7, peuvent conduire aux β-cétols.



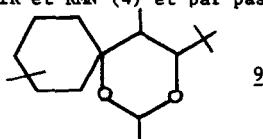
dont la numérotation figure TABLEAU I.

TABLEAU I

cétone cyclique	β- cétoles			
	R = H		R = Me	
	OH ax.	OH eq.	OH ax.	OH eq.
 <u>5</u>	<u>10</u> cis	<u>11</u> trans	<u>12</u> cis	<u>13</u> trans
 <u>6</u>	<u>14</u> trans	<u>15</u> cis	<u>16</u> trans	<u>17</u> cis
 <u>7*</u>	<u>18</u> trans(RS)*	<u>19</u> cis(RR)*	<u>20</u> trans(RSS)* <u>21</u> trans(RSR)*	<u>22</u> cis(RRS)* <u>23</u> cis(RRR)*

* Un seul énantiomère est représenté.

A partir de 5 et 6 on peut attendre deux isomères pour chaque nucléophile 2 (R = H ou Me), avec 7 il peut s'en former deux quand R = H et quatre quand R = Me. Les configurations sont déterminées grâce aux caractéristiques IR et RMN (4) et par passage aux spiro-4 dioxannes-1,3 9 (5).



Les stéréochimies sous contrôle cinétique (6) sont indiquées dans les Tableaux II, III et IV, dont l'examen permet les remarques suivantes :

- Les nucléophiles 2 obtenus par énolisation au moyen d'un halogénure d'alkyl ou d'aryl magnésium R(Ar)MgX donnent lieu à une attaque équatoriale, pratiquement stéréospécifique quand X = Br et très prépondérante quand X = Cl.

- Lorsque le dérivé 2 résulte d'une énolisation par (iPr)₂Mg ou quand on applique la technique c à EtCOtBu 4 on observe une attaque axiale d'environ 50% pour les trois cétones envisagées et les deux nucléophiles (R = H ou Me) (7). Avec la triméthyl-1,3,3,5 cyclohexanone 7 cette valeur est considérable puisque aucun réactif de Grignard ne donne lieu à une fixation axiale sur cette cétone supérieure à 4% (8,9) et que même l'ion H⁻ dans les réductions par les hydrures complexes entre préférentiellement (≥ 55%) du côté équatorial (10, 11).

Les résultats obtenus avec les magnésiens de cétones 2 sont donc surprenants et complètent ceux déjà mis en évidence avec les dérivés d'esters 1. Mais pour ces derniers l'attaque axiale se produit en milieu très basique et n'a pas lieu sur la cétone 7 quand R = Me.

Avec les nucléophiles 2 on l'observe déjà dans l'éther et elle demeure pratiquement constante (≈ 50%) quand R = H ou Me et lorsque la cétone cyclique porte en position 3 : soit deux H, soit un H et un Me équatorial soit deux Me. Cette constatation incite à s'interroger sur la conformation de la cétone au moment où elle subit l'addition nucléophile. On a montré (11) que

Tableau II : Addition de 2 sur
la t.Bu-4 cyclohexanone 5 (a)

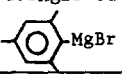
nucléophile <u>2</u> préparé par :	R	OH ax $\frac{10}{12}$ %	OH eq $\frac{11}{13}$ %	Rdt%
iPrMgBr ou  MgBr	H Me	80 97	20 3	92 98
iPrMgCl	H Me	79 88	21 12	95 87
iPr ₂ Mg	H Me	50 48	50 52	70 70
iPrMgBr + 4 Précipitation par dioxanne	H Me	- 48	- 52	- 88

Tableau IV : Addition de 2 sur la
triméthyl-3,3,5 cyclohexanone 7 (a)

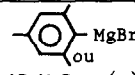
nucléophile <u>2</u> préparé par :	R	OHax % b) $\frac{18}{20+21}$	OHeq% c) $\frac{19}{22+23}$	Rdt%
 MgBr ou iPrMgBr (e)	H Me	98 98	2 2	98 98
iPrMgCl	H Me	98 87 ^{d)}	2 13 ^{d)}	97 98
iPr ₂ Mg	H Me	48 ~ 50	52 ~ 50	40 ~ 5
iPrMgBr + 4 Précipitation par dioxanne	H Me	- 40	- 60	- 81

Tableau III : Addition de 2 sur la
cis diméthyl-3,5 cyclohexanone 6 (a)

nucléophile <u>2</u> préparé par :	R	OHax $\frac{14}{16}$ %	OHeq % $\frac{15}{17}$	Rdt%
iPrMgBr	H Me	80 98	20 2	95 98
iPrMgCl	H Me	82 92	18 8	95 90
iPr ₂ Mg	H Me	49 51	51 49	70 75
iPrMgBr + 4 précipitation par dioxanne	H Me	- 52	- 48	- 84

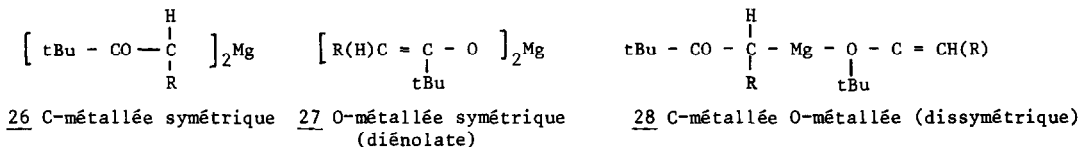
- a) Rapport nucléophile/cétone ≈ 2 , solvant Et₂O, 20 °C.
Rendements et pourcentages d'isomères (± 3) déterminés en RMN par référence à un étalon interne
- b) Rapport $\frac{20}{21} \approx 50/50$ au bout de 3 minutes de réaction. En général le cétol 21 s'épimérise en 20 en fonction du temps.
- c) Rapport $\frac{22}{23} \approx 80/20$ au bout de 3 minutes Pas d'isomérisation ultérieure.
- d) Valeurs déterminées à - 20 °C (résultats cinétiques). A température ordinaire il y a transformation des cétols à OH axial en isomères à OH équatorial.
- e) Pour R = Me

la réduction de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone 7 par des complexes cycliques très encombrés de l'aluminohydrure de lithium donne des proportions d'alcools cis et trans très voisines de celles fournies par LiAlH₄ ou NaBH₄. Pour expliquer cette invariance de la stéréochimie avec le volume du complexe les auteurs ont admis l'hypothèse de la participation de la forme croisée à l'attaque par le réducteur. Récemment pour rendre compte de l'entrée axiale à 90% de Me₃Al dimère sur la t.butyl-4 cyclohexanone 5 dans C₆H₆ ASHEY et collaborateurs (12) ont émis l'idée d'une conformation bateau du cycle cyclohexanique dans l'état de transition. Afin de vérifier cette hypothèse ils annoncent un travail en cours sur la stéréochimie d'addition de Me₃Al dimère sur le cis méthyl-3 t. Butyl-4 cyclohexanone, système avec lequel "l'attaque axiale devrait être empêchée si la réaction se produit sur la conformation chaise et relativement peu perturbée si elle a lieu sur la conformation bateau". La triméthyl-3,3,5 cyclohexanone 7 offre un système

analogue et nos résultats, montrant que le Me axial en 3 ne s'oppose pas à l'entrée axiale des dérivés magnésiens de cétones, militent, dans ce cas, en faveur d'une addition sur une forme non chaise (croisée, bateau, demi-chaise ?) Note ajoutée à la correction des épreuves (14, 15).

L'effet de la nature de Y sur l'orientation spatiale de l'attaque par les nucléophiles 2 est aussi à considérer. Quand Y est un halogène nous pensons avoir établi que c'est la forme énolate $\begin{matrix} \text{XMgO} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CH}(\text{R}) \\ \diagdown \\ \text{tBu} \end{matrix}$ 24 qui est responsable de l'attaque équatoriale stéréospécifique.

Lorsque l'énolisation est effectuée par $(i\text{Pr})_2\text{Mg}$ la présence dans le milieu d'une espèce $\left[\text{tBu} - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} = \text{CH}(\text{R}) \right] \text{Mg}i\text{Pr}$ 25 paraît exclue : deux moles de cétone 2 ou 3 sont consommées par mole de magnésien symétrique ce qui amène à envisager l'existence d'entités telles que :



Nous nous efforçons de déterminer laquelle de ces espèces est responsable des attaques axiales très particulières mises en évidence (13). Par ailleurs l'étude des effets de solvant dans les mêmes réactions est en cours.

Références et Notes

- 1) - N. IDRISSE, M. PERRY et Y. MARONI-BARNAUD, Tetrahedron Letters, sous presse (1973)
- 2) - D.O. COWAN et H.S. MOSHER, J. Org. Chem., 27, 1 (1962)
- 3) - Cette méthode n'est pas applicable avec la cétone 3. En présence de $i\text{PrMgX}$ celle-ci subit une duplication qui fait apparaître le cétolate $\text{tBu}(\text{Me})\overset{\text{C}}{\text{C}}(\text{OMgX})\text{CH}_2\text{COtBu}$ 8 en consommant presque tout le nucléophile : $8 \leftarrow 3 + 2$. Mais, quand on introduit ultérieurement une cétone cyclique, 2 se fixe sur celle-ci en donnant un cétolate cyclique plus stable que 8. L'équilibre précédent est progressivement déplacé vers la droite ce qui explique les bons rendements en cétolisation mixte observés quand on énolise 3 par $i\text{PrMgX}$ (cf. tableau).
- 4) - Y. KOUDSI et Y. MARONI-BARNAUD, C.R. Acad. Sci., 275 C, 427 (1972)
- 5) - L. CAZAUX, J.P. GORRICHON, Y. KOUDSI, Y. MARONI-BARNAUD et P. MARONI, Tetrahedron, à paraître
- 6) - Dans tous les exemples rapportés les proportions de β -cétols à OH axial et à OH équatorial ne varient pas au cours du temps. Avec d'autres couples "dérivé magnésien de cétone + cétone cyclique" nous avons observé des évolutions.
- 7) - Quand on ajoute une quantité équimoléculaire de MgBr_2 avant ou après énolisation on retrouve l'attaque équatoriale stéréospécifique observée lorsqu'on prépare le nucléophile 2 par la technique a.
- 8) - P. PERRY, Y. MARONI-BARNAUD, J.C. RICHER et D. CHARRAS, Bull. Soc. Chim. Fr., 3981 (1970)
- 9) - S.R. LANDOR, P.W. O'CONNOR, A.R. TATCHELL et I. BLAIR, J. Chem. Soc., Perkin I, 473 (1973)
- 10) - E.L. ELIEL et Y. SENDA, Tetrahedron, 26, 2411 (1970)
- 11) - S.R. LANDOR et J.P. REGAN, J. Chem. Soc., C, 1159 (1967)
- 12) - E.C. ASHBY, S.H. YU et P.V. ROLING, J. Org. Chem., 37, 1918 (1972)
- 13) - En collaboration avec Mme SEYDEN-PENNE (GR 12 THIAIS) et M. NGUYEN TRONG ANH (ORSAY)
- 14) - Nous recevons l'article de ASHBY et coll. (15) qui montrent que l'entrée axiale de AlR_3 sur les cétones 5 et 7 ne serait pas due à une conformation non chaise dans l'état de transition mais résulterait de "l'effet de compression" entre le carbonyle complexé par une mole de AlR_3 et les H équatoriaux en 2 et 6. Ce nouveau concept peut aussi s'appliquer aux cas que nous étudions mp ne suffit pas à rendre compte du % constant d'attaque axiale observé avec les techniques b et quand le substituant axial en 3 est H ou Me.
- 15) - J. LAEMMLE, E.C. ASHBY et P.V. ROLING, J. Org. Chem., 38, 2526 (1973)