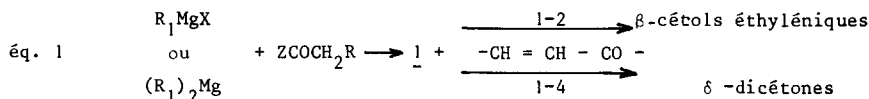


REACTIVITE NUCLEOPHILE DES DERIVES MAGNESIENS DE CETONES. FIXATIONS REGIO-ET STEREOSELECTIVES EN 1-2 OU 1-4 SUR LES α -ENONES ET VARIATIONS EN FONCTION DU TEMPS

J. BERTRAND, N. CABROL, L. GORRICHON-GUIGON 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 8 October 1973; received in UK for publication 12 October 1973)

Nous rapportons quelques résultats récents relatifs à la condensation sur les α -énones d'espèces nucléophiles $\underline{1}$ $\left[\begin{array}{c} Z - C \equiv CH(R) \\ \parallel \\ O \end{array} \right] MgY$ Y = halogène, alkyle ou reste carbonylé, obtenues par énoilisation d'une cétone au moyen de réactifs de Grignard encombrés mixtes ou symétriques

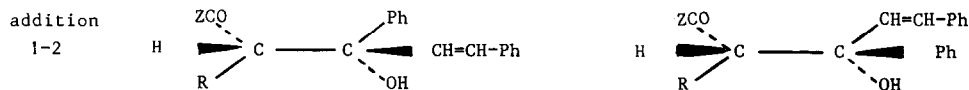


La stéréospécificité de l'addition 1-4 observée dans certaines conditions expérimentales nous a précédemment permis de proposer une méthode de préparation de dérivés δ -dicarbonylés (1). Récemment une technique de synthèse pratiquement identique a été présentée par des auteurs américains (2) qui rapportent aussi une fixation en 1-4 exclusive mais ne signalent aucune bibliographie antérieure.

Nous avons mis en évidence deux faits nouveaux :

- il est possible d'inverser la régiosélectivité de l'addition en 1-2 ou en 1-4 en modifiant la nature du groupe Y dans le réactif $\underline{1}$.
- des variations de régio-et stéréosélectivité peuvent intervenir en fonction du temps et elles deviennent déterminantes dans le contrôle de l'orientation de la fixation 1-2 ou 1-4 et dans celui de la diastéréoisométrie.

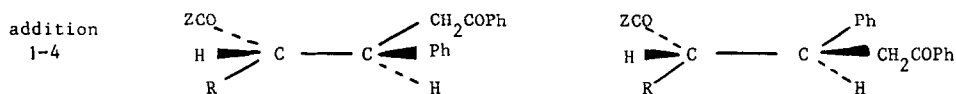
Les exemples ci-dessous concernent les fixations sur la trans-chalcone PhCH=CH-COPh $\underline{2}$ de nucléophiles issus des trois cétones tBuCOMe $\underline{3}$ (essais A), tBuCOEt $\underline{4}$ (essais B), iBuCOiBu $\underline{5}$ (essais C). Elles ont été réalisées en présence d'un excès d'intermédiaire magnésien $\underline{1}$ et le rendement global en produits d'addition dépasse toujours 90% par rapport à l' α -énone. Ces différentes réactions conduisent au β -cétol éthylénique $\underline{6}$ et à la dicétone $\underline{7}$ dans le cas de l'essai A, aux dérivés diastéréoisomères $\underline{8a}$ - $\underline{8b}$ (1-2), $\underline{9a}$ - $\underline{9b}$ et $\underline{10a}$ - $\underline{10b}$ (1-4) pour les essais B et C.



thréo (RS, SR)
 $\underline{8a}$: Z = tBu, R = Me

érythro (RR, SS)
 $\underline{8b}$: Z = tBu, R = Me

$\underline{6}$: Z = tBu, R = H



thréo (RS, SR)

9a : Z = tBu, R = Me10a : Z = iBu, R = iPr

érythro (RR, SS)

9b : Z = tBu, R = Me10b : Z = iBu, R = iPr7 : Z = tBu, R = H

Les configurations des δ -dicétones ont été déterminées après passage aux tétrahydropyrannes (3), celles attribuées aux β -cétols paraissent les plus probables d'après les données RMN et IR.

Inversion de la régiosélectivité d'addition en 1-2 ou en 1-4 suivant la nature de l'agent énolisant :

Elle apparait dans le tableau I relatif aux différents essais (A) et (B) :

TABEAU I - Orientation de l'addition des dérivés magnésiens des cétones 3 et 4 à la trans-chalcone 2 (4) (Et₂O, 20°C)

Agent énolisant	Y	essais A (R=H)		essais B (R=Me) ^a	
		% 1-2	% 1-4	% 1-2	% 1-4
		<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
	Br	100	0	65	35
iPrMgBr	Br	95	5	60	40
iPrMgCl	Cl	85	15	30	70
(iPr) ₂ Mg	tBu-C(=O)-CH(R)	0	100	0	100
(iPr) ₂ Mg + MgBr ₂ ^b	Br	100	0	60	40

a) Pourcentages observés cinq minutes après la mise en contact des réactifs avec la chalcone

b) Quantité équimoléculaire de MgBr₂ ajoutée avant ou après énolisation.

Lorsque Y est un halogène l'addition 1-2 est très prépondérante, ce phénomène étant plus accentué pour Br que pour Cl et pour R=H que pour R=Me. Nous avons constaté par ailleurs (5,6) que si R est encombré, la fixation 1-2 est notablement diminuée ou pratiquement inexistante.

Quand on effectue l'énolisation par (iPr)₂Mg, l'orientation en 1-4 devient régiospécifique dans tous les cas. Mais l'addition d'une quantité équimoléculaire de MgBr₂, tant au niveau du Grignard symétrique qu'à celui des dérivés magnésiens 1 (formés par action de (iPr)₂Mg), restitue l'orientation préférentielle en 1-2. Les résultats sont alors identiques à ceux obtenus lorsque Y = Br.

Ceci montre que le déplacement de l'équilibre de Schlenk se produit au niveau des intermédiaires 1 et que les régiosélectivités observées sont liées à la présence d'espèces nucléophiles différentes.

Variation de la régiosélectivité 1-2 et 1-4 en fonction du temps

Elle est particulièrement nette dans les condensations B pour un nucléophile où Y = Br (R = Me, Z = tBu) (tableau II).

TABLEAU II - Pourcentages de dérivés d'addition 1-2 (8a, 8b) et 1-4 (9a, 9b) en fonction du temps (20°C, Et₂O) (4)

t \ %	1-2 <u>8a + 8b</u>	1-4 ^a <u>9b</u>	Rdt. 1-2 + 1-4
30 sec	60 b	40	80
1 mn	48	52	85
5 mn	40	60	100
10 mn	34 c	66	100
1 h	5	95	100
3 h	0	100	100
19 h	0	100	100

(a) % 9a \approx 0 dans tous les échantillons

(b) % relatifs 8a/8b \approx 50/50, (c) 8a/8b \approx 85/15

Cinq minutes après la mise en contact des réactifs toute la chalcone est consommée et l'évolution est alors particulièrement nette. A -20°C, elle est considérablement ralentie et il existe à t = 1 mn 65 à 70% des produits d'addition 1-2 (8a/8b \approx 25/75), ce qui permet d'isoler dans de bonnes conditions le diastéréoisomère 8b.

Après trois heures (20°C), on observe finalement une addition régiospécifique en 1-4, celle-ci présentant également une forte stéréosélectivité en faveur du diastéréoisomère érythro 9b; c'est aussi le seul isolé dans la réaction de Michael correspondante (EtONa, Et₂O, 20°C) Mais cette régio- et stéréospécificité, souvent signalée par différents auteurs (2) ne correspond pas ici au contrôle cinétique initial du processus d'addition.

Dans la condensation étudiée nous n'avons à aucun moment remarqué l'existence de la dicétone thréo 9a. En revanche, lors de la fixation de nucléophiles₁ issus de cétones variées sur la chalcone, l'isomère le plus couramment obtenu a la configuration thréo (3) (6) et c'est la synthèse du dérivé érythro qui est la plus délicate.

Variation de la stéréosélectivité en fonction du temps dans les additions 1-4

Nous l'avons mise en évidence pour les condensations B (agent énolisant (iPr)₂Mg) et C (agent énolisant iPrMgBr), les nucléophiles obtenus ne donnant pas d'addition 1-2.

TABLEAU III - Pourcentages de dicétone 9a, 9b en fonction du temps (Et₂O)

t	% ^{a, b}		% ^{a, b}	
	<u>9a</u> (20°C)	<u>9b</u> (20°C)	<u>9a</u> (-20°C)	<u>9b</u> (-20°C)
1 mn	15	85	-	-
5 mn	-	-	0	100
1 h	76	24	0	100
7 h	83	17	-	-
24 h	84	16	-	-
72 h	84	16	15	85
6 j	-	-	20	80

TABLEAU IV - Pourcentages de dicétone 10a, 10b, en fonction du temps (Et₂O)

t	% ^{a, c}	
	<u>10a</u> (20°C)	<u>10b</u> (20°C)
5 mn	26	75
30 mn	35	65
1 h	42	58
2 h	49	51
24 h	75	25

a) Valeurs à \pm 5%; (b) Rdt. par rapport à la chalcone : % 9a + 9b = 100 (20°C); 80 (-20°C)
c) Rdt. par rapport à la chalcone > 95% après 5 mn.

Les résultats rassemblés dans les tableaux III et IV montrent qu'il est possible d'inverser les pourcentages relatifs en δ -dicétones au cours du temps et de synthétiser avec un bon rendement chaque diastéréoisomère d'addition 1-4.

Discussion

Ces résultats permettent de réaliser la synthèse sélective des isomères d'addition 1-2 ou 1-4; on peut aussi en faisant varier les conditions opératoires obtenir l'une ou l'autre des dicétones diastéréoisomères. Mais la régiospécificité de fixation 1-4 ne représente pas nécessairement comme on a tendance à l'admettre, le résultat cinétique du processus d'addition. La fixation de dérivés magnésiens de cétones sur la chalcone n'est donc pas directement comparable à celle des réactifs de Grignard RMgY ($\text{R} = \text{alkyle}$, aryle , $\text{Y} = \text{halogène}$, alkyle). Signalons que dans notre cas l'adjonction de sels cuivreux ne modifie en rien l'orientation prise au cours de synthèses.

Les transformations observées au cours du temps ont lieu au niveau des homologues magnésiens des β -cétols ou des δ -dicétones. Le passage des dérivés d'addition 1-2 au(x) composé (s) d'addition 1-4 doit faire intervenir une rétrocétylisation suivie d'une nouvelle condensation des réactifs en présence.

Au niveau de l'addition 1-4 les variations de stéréosélectivité se produisent toujours dans le sens érythro \rightleftharpoons thréo. Mais si ce dernier isomère prédomine finalement dans toutes les condensations de nucléophiles 1 issus de la diisobutylcétone 5, il n'apparaît que dans un seul cas (essai B: agent énolisant $(\text{iPr})_2\text{Mg}$) lorsqu'on condense les dérivés de l'éthyltertiobutylcétone 3 sur la chalcone. On ne l'observe pas davantage lorsque le nucléophile est un énolate sodique, il n'y a pas non plus d'évolution en fonction du temps.

Ces phénomènes semblent liés à l'existence de plusieurs espèces nucléophiles 1 présentes dans le milieu réactionnel (7) et nous nous efforçons de préciser leur rôle spécifique.

Références et Notes

- 1) - a)- Y. MARONI-BARNAUD, L. GORRICHON-GUIGON, P. MARONI et J. BERTRAND, Tetrahedron Letters, 20, 2243 (1966) - b)- *ibid.* Bull. Soc. chim. Fr., 3128 (1966)
- 2) - R.A. KRETCHMER, E.D. MIHELICH et J.J. WALDRON, J. Org. Chem., 37, 4483 (1972)
- 3) - L. GORRICHON-GUIGON, Y. MARONI-BARNAUD et P. MARONI, Bull. Soc. Chim. Fr., 128 (1970)
- 4) - Dosages établis par analyse chromatographique en couche mince de différents échantillons du milieu réactionnel et donnés à $\pm 5\%$.
- 5) - L. GORRICHON-GUIGON, Y. MARONI-BARNAUD et P. MARONI, Bull. Soc. Chim. Fr., 4187 (1972)
- 6) - L. GORRICHON-GUIGON et Y. MARONI-BARNAUD, Bull. Soc. Chim. Fr., 263 (1973)
- 7) - J. BERTRAND, L. GORRICHON-GUIGON, Y. KOUDSI, M. PERRY et Y. MARONI-BARNAUD, C.R. Acad. Sci., 276 C, sous presse, (1973).