

VARIATION EN FONCTION DU TEMPS DES RAPPORTS DE β -CETOLS DIASTEREISOMERES ISSUS DES ADDITIONS NUCLEOPHILES DE DERIVES MAGNESIENS DE CETONES ALIPHATIQUES SUR DES CYCLANONES. Contrôle cinétique ou thermodynamique des stéréosélectivités initiales et finales.

Yahia KOUDSI et Yvette MARONI-BARNAUD
 Equipe de Recherche du CNRS n° 13, associée à
 l'Université Paul Sabatier, Laboratoire de Synthèse
 et Physicochimie organique, 31077 TOULOUSE CEDEX FRANCE

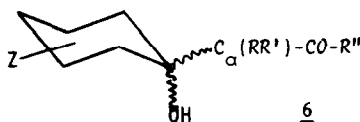
(Received in France 6 May 1975; received in UK for publication 9 June 1975)

Nous avons précédemment examiné (1) les stéréosélectivités initiales d'addition de dérivés magnésiens de cétones aliphatiques 1 et 2 sur des cyclanones conformationnellement homogènes : t.Bu-4 cyclohexanone 3, diMe-3,5 cyclohexanone cis 4, triMe-3,3,5 cyclohexanone 5, etc..

Espèces halogénées 1 $[(RR')C(=O)C(R'')=O]MgX$ X = Cl ou Br

Espèces doubles 2 $[(RR')C(=O)C(R'')=O]MgY$ Y = reste carbonylé
 sous forme énolique Y = C(RR')=C(R'')O- désignée par "E" ou sous forme cétonique
 O=C(R'')-C(RR')- désignée par "C"

Suivant les structures ces condensations sont terminées 30 secondes à quelques minutes après l'introduction très rapide de la cyclanone dans le nucléophile. Elles fournissent après hydrolyse des β -cétols à hydroxyle axial ou équatorial 6



deux isomères avec 3, 4 et 5
 (R = R'), quatre avec 5 (R \neq R').

L'examen de la composition du milieu en fonction du temps montre que, dans de nombreux cas, la quantité totale de β -cétols demeure pratiquement constante mais que le rapport des diastéréoisomères déterminé initialement (2) peut varier de façon très importante (3). On observe finalement trois types de réactions.

Type A - Attaque initiale non stéréosélective, aucune transformation effective au cours du temps(4)

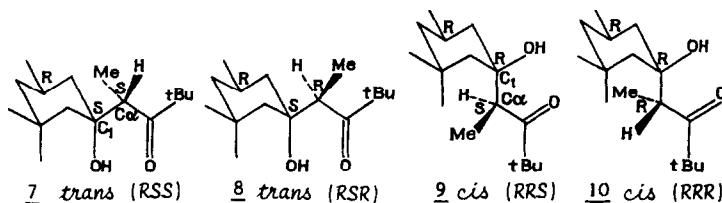
La condensation s'avère alors indépendante de la nature des substituants RR'R'' et de la structure de la cyclanone en particulier de la présence ou de l'absence d'un méthyle axial en 3 (1).

Type B - Attaque initiale équatoriale stéréospécifique suivie, lorsque le C $_{\alpha}$ est chiral d'une équilibration des deux isomères (OH $_{ax}$).

Type C - Attaque initiale équatoriale, stéréospécifique ou prépondérante, suivie d'une transformation cétol(s) OH $_{ax}$ \rightarrow cétol(s) OH $_{eq}$, parfois accompagnée quand le C $_{\alpha}$ est chiral d'une équilibration des cétols à OH $_{ax}$.

Le tableau I illustre ces trois types de réactions pour un couple modèle M :

$[MeCH(=O)C(tBu)=O]MgY + \underline{5''}$, qui fournit les β -cétols 7 à 10 (5)



Nous avons cherché la signification des attaques initiales et des évolutions observées d'après la structure des nucléophiles examinée à l'aide de techniques spectrales (6).

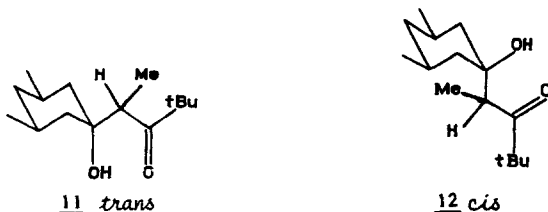
TABLEAU I

Réaction	Nucléophile	% cétoles <u>7</u> + <u>8</u> (<u>7/8</u>) au bout de 1 mn		72 h
A	<u>2</u>	50 ± 5	(50/50)a	pas de transformation effective (4)
B	<u>1</u> X = Br	98	(48/52)	98 b
C	<u>1</u> X = Cl	69	(50/50)a	33(62/28)a

a- $\frac{9}{10} = 82/18 \pm 5$; b) valeur finale $\frac{7}{8}$ dépendant des conditions opératoires (1)(3)

I - Les réactions A se produisent seulement avec les nucléophiles doubles 2 (7) exempts des espèces halogénées correspondantes. L'absence de stéréosélectivité peut à priori résulter soit du contrôle cinétique du processus d'attaque, soit d'un équilibre thermodynamique très rapidement atteint. La première éventualité est démontrée par l'observation suivante. Pour les couples $[R'-CH=C(tBu)=O]MgY + \underline{3}$ ou 5 par exemple ($R' = H$ et Me, $\frac{2}{\text{cyclanone}} < 1$) la quantité totale de β -cétoles demeure constante et le rapport $P = \frac{OH_{ax}}{OH_{eq}} = 55/45 \pm 5$ pendant 1 à 4 h. Puis le(s) cétole(s) à OH ax. disparaît(ssent) lentement (4) sans que la quantité de cétole(s) à OH eq change. Le rapport P varie parallèlement mais ne retrouve jamais sa valeur initiale ce qui prouve que celle-ci correspondait au contrôle cinétique de l'addition et non pas à un équilibre thermodynamique rapide, qui devrait se rétablir presque instantanément puisque le milieu n'a pas été modifié.

II - Les réactions B se produisent lorsque le nucléophile est un énolate halogénomagnésien $EMgX$ pratiquement pur. Son attaque équatoriale stéréospécifique est cinétiquement contrôlée et l'équilibration ultérieure éventuelle est provoquée par une rétrocétolesation. L'expérience suivante étaye ces conclusions. Le dérivé bromomagnésien obtenu soit par énolisation de Et-CO-tBu au moyen de $iPrMgBr$ ou $MesMgBr$, soit par insertion de Mg sur $MeCHBrCOtBu$ contient plus de 95% d'énolate $MeCH=C(tBu)OMgBr$ (6)(9). On introduit d'un seul coup dans cet énolate un équivalent de cyclanone 5. Une minute plus tard (t_0) le rendement en cétoles 7 + 8 est > 95%. Si on laissait évoluer le milieu on observerait la réaction B (tableau I). Mais au temps $t_0 + 3$ mn on introduit un équivalent de cyclanone 4. Opposée seule au nucléophile on sait que celle-ci conduit, suivant les conditions opératoires, mais toujours en moins de 2 mn, soit au cétole 11, soit au mélange 11 + 12 (1).



Dès l'introduction de 4, le cétole 11 se forme, d'abord aux dépens de 8 puis lorsque celui-ci a disparu, continue à croître aux dépens de 7. Le cétole 12 n'apparaît jamais (Tableau II). Ces résultats mettent en évidence une rétrocétole indubitable mais relativement lente par rapport aux phénomènes d'addition nucléophile. Ils montrent donc que le rapport 7/8 initial est aussi très proche du contrôle cinétique.

TABLEAU II - EMgBr + 5 puis 4

t ₀ + durée	%	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>11</u>
1 mn		45	44	9
5 mn		43	36	18
1 h		45	23	30
4 h		45	6	48
24 h		45	0	55
48 h		37	0	63
4 jours		23	0	77

III - Les réactions de type C se produisent uniquement lorsque le nucléophile utilisé contient au moins deux espèces : un énolate halogéné EMgX et un carbéniate soit double (C₂Mg ou CMgE) soit halogéné CMgX, sans préjuger de l'état d'association de ce dernier. La transformation cétole(s) OH_{ax} → cétole(s) OH_{eq} provient d'une rétrocétole suivie d'une attaque de l'un des carbénates toujours plus lente et moins stéréosélective que celle de l'énolate. Des vérifications effectuées notamment avec le couple M supportent ces conclusions. Le produit de condensation de EMgBr sur 5 (7 + 8) ne contient plus de cyclanone libre au bout d'une minute (t₀). On le divise en deux parties. Au temps t₀ + 5 mn on introduit dans la première un équivalent de nucléophile double 2 (7) dans la seconde un équivalent de nucléophile chloré (8) que l'on sait constitué par un mélange de EMgBr + CMgBr (6). Les évolutions résultantes apparaissent tableau III. En présence de nucléophile double il y a une transformation trans (OH_{ax}) → cis(OH_{eq}) rapide pratiquement terminée au bout de 30 mn et conduisant à un rapport final P = 55/45 ± 5 identique à l'attaque cinétique de la réaction A. Ce résultat montre en outre que l'addition de 2 sur 5 est irréversible et que les cétoles cycliques comportant un groupe OMY sont nettement plus stables que leurs homologues halogénés(10). En présence de nucléophile chloré il se produit une transformation trans → cis plus lente que la précédente mais plus complète. Au bout de 72 h la quantité de cétoles 9 + 10 dépasse 50%, les phénomènes sont analogues à l'évolution spontanée observée dans la réaction C.

En conclusion, les valeurs initiale et finale de P = OH_{ax}/OH_{eq} sont aisées à interpréter dans les réactions de type A et B. Par contre elles doivent être utilisées avec précaution dans les réactions de type C. Pour celles-ci la valeur initiale de P dépend à la fois des stabilités relatives des divers états de transition et des quantités de chaque nucléophile présent dans le milieu

TABLEAU III

EMgBr + <u>5</u> puis	% <u>7</u> + <u>8</u> (a) à	1mn	5mn	15mn	30mn	1h	7h	24h	72 h
nucléophile <u>2</u>		93	82	65	57	54	-	55	(b)
nucléophile <u>1</u>		98	97	91	87	85	62	55	45

a) cétoles trans + cétoles cis = 100%

b) l'évolution est déjà terminée

en début de réaction. Il est plausible d'admettre que même si les nucléophiles sont en équilibre le principe de Curtin Hammett ne s'applique pas. La valeur finale de P est liée à l'irréversibilité ou à la réversibilité de l'addition "carbéniate (halogéné ou double) + cyclanone". Dans le premier cas il fournit la stéréosélectivité cinétique de cette addition, dans le second il peut représenter l'équilibre thermodynamique entre les cétols à OH_{ax} et eq à condition que la quantité de carbéniate disponible soit suffisante pour permettre une transformation complète.

REFERENCES ET NOTES

- 1) - a- Y. KOUDSI et Y. MARONI-BARNAUD, Tetrahedron Letters, 4451 (1973)
b- ibid. Tetrahedron, à paraître
- 2) - Dès que la quantité totale de β-cétols n'augmente plus
- 3) - a- Y. KOUDSI et Y. MARONI-BARNAUD, C.R. Acad. Sci., Paris, 280 C, 153 (1975)
b- ibid, 313 (1975)
c- ibid, 399 (1975)
- 4) - Au bout d'un certain temps de contact il arrive qu'un ou plusieurs isomères subissent des réactions secondaires (déshydratation, duplication de la cyclanone...) qui entraînent une diminution de la quantité totale de β-cétols et une variation apparente des stéréosélectivités. Il ne faut pas confondre ce phénomène avec les transformations effectives des diastéréoisomères entre eux.
- 5) - a- Y. KOUDSI et Y. MARONI-BARNAUD, C.R. Acad. Sci., Paris, 275 C, 427 (1972)
b- ibid. Tetrahedron à paraître
- 6) - Y. MARONI-BARNAUD, J. BERTRAND, F. GHOZLAND, L. GORRICHON-GUIGON, Y. KOUDSI, P. MARONI et R. MEYER, C.R. Acad. Sci., Paris, 280 C, 221 (1975)
b) ibid. J. Organometal. Chem. (à paraître)
- 7) - Les espèces 2 peuvent être préparées par l'une des techniques que nous avons proposées (1)
1°) énolisation d'une cétone par R₂Mg ou Ar₂Mg
2°) Action sur une espèce halogénée 1, d'un excès de dioxane suffisant pour déplacer complètement l'équilibre de Schlenk. L'étude spectrale (6) montre que les espèces 2 comportent simultanément des fragments carbéniate et énolate ce qui amène à envisager l'équilibre E₂Mg + C₂Mg ⇌ 2 EMgC. D'après l'ensemble de nos observations les formes E₂Mg paraissent trop "molles" pour se fixer sur les carbonyles cétoniques.
- 8) - Préparé en énolisant lentement (1h 15) 0,11 mole de EtCOTBu par iPrMgCl. Opposé seul à 5 il donne la réaction C.
- 9) - J.E. DUBOIS et P. FELLMANN, C.R. Acad. Sci., Paris, 274C, 1307 (1972)
- 10) - Nous avons fait une constatation analogue pour les cétolates résultant de l'addition des nucléophiles 1 et 2 sur les cétones aliphatiques