

Fonctionnalisation de liaisons non activées en milieu superacide

Jean-Claude Jacquesy*, Marie-Paule Jouannetaud, Agnès Martin

Laboratoire de chimie XII associé au CNRS, Université de Poitiers,
40, avenue du Recteur-Pineau, 86022 Poitiers, France

(Reçu le 21 janvier ; accepté le 2 avril 1997)

Summary — **Functionalization of nonactivated bonds in superacidic media.** Ionization of non activated carbon-hydrogen bonds in functionalized compounds can be carried out in superacids by protolysis or by electrophiles (super-electrophiles): protonated ozone O_3H^+ , protonated hydrogen peroxide $H_3O_2^+$, trichloromethyl cation CCl_3^+ . On account of the electrophilic nature of the reagent, reaction occurs at a carbon atom far from the protonated functional group and results, according to the trapping conditions, by oxyfunctionalization, fluorination, arylation, carboxylation or dehydrogenation of the substrate. Functionalization of carbon-hydrogen bonds far from the functional group can also be carried out by generating α -acylcarbenium ions, the resulting ions isomerizing to more stable isomers.

superacid / carbocation / carbonylation / fluorination / hydroxylation / dehydrogenation

Résumé — L'ionisation de liaisons carbone-hydrogène non activées dans les dérivés fonctionnels peut être réalisée en milieu superacide par protolyse ou sous l'action d'électrophiles (superélectrophiles) : ozone protoné O_3H^+ , peroxyde d'hydrogène protoné $H_3O_2^+$, cation trichlorométhyle CCl_3^+ . Par suite du caractère électrophile du réactif, la réaction intervient sur une position éloignée du groupement fonctionnel protoné et se traduit, selon les conditions de piégeage, par l'oxyfonctionnalisation, la fluoration, l'arylation, la carboxylation ou la déshydrogénation du substrat. La génération d'ions α -acylcarbénium permet également, par isomérisation en ions plus stables, de réaliser la fonctionnalisation de liaisons éloignées des groupements fonctionnels.

superacide / carbocation / carbonylation / fluoration / hydroxylation / déshydrogénation

Introduction

La fonctionnalisation de liaisons non activées demeure un défi majeur en chimie organique [1, 2]. De nombreuses méthodes sont rapportées dans la littérature utilisant des oxydants à base de Cr^{VI} [3], Mn^{VII} [4], Pb^{IV} [5], Co^{III} [6], de chloramines [7] ou d'oxydes d'amines [8]. L'oxydation a également été réalisée en utilisant des sels de ruthénium [9], des peroxométalates [10], des métalloporphyrines [11], divers complexes de métaux de transition [12], l'ozone [13], les dioxiranes [14], les perfluoroalkyloxaziridines [15] et le fluor [16].

La fonctionnalisation de liaisons non activées peut aussi être réalisée par l'emploi de dichloroiodoarènes [17], par photolyse d'azotures [18], de nitriles [19], d'hypohalogénures [20].

Une autre approche consiste à utiliser les superacides (ou leurs sels), systèmes capables de réaliser l'ionisation et la fonctionnalisation de liaisons σ carbone-hydrogène ou carbone-carbone par protolyse [21] ou sous l'action d'électrophiles divers (halogènes [22], ions chlorométhyles [23], ozone ou peroxyde d'hydrogène [24], sels de nitronium [25] ou de nitrosonium [26], etc).

Les superacides sont par convention des systèmes dont l'acidité est supérieure à celle de H_2SO_4 100 %, donc pour lesquels la fonction d'acidité de Hammett est ≤ -12 . L'acide perchlorique $HClO_4$, les acides sulfoniques ($ClSO_3H$, HSO_3F , CF_3SO_3H , $RFSO_3H$, etc) sont des superacides. L'association de ces acides, mais également de l'acide fluorhydrique HF , avec un acide de Lewis (SO_3 , BF_3 , SbF_5 , TaF_5 , AsF_5 , NbF_5) permet d'exalter de façon considérable l'acidité, la fonction d'acidité H_o atteignant des valeurs de l'ordre de -27 (pour HSO_3F/SbF_5) à -30 (pour HF/SbF_5) [21].

Les réactions effectuées sur les hydrocarbures saturés ou sur les aromatiques en milieu superacide sont souvent peu sélectives par suite du nombre important de positions réactives en compétition. Des mises au point ont été publiées [21, 27] dans ce domaine et le présent mémoire sera limité à la réactivité des dérivés fonctionnels aliphatiques.

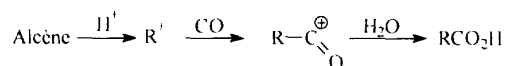
La fonctionnalisation de liaisons non activées revêt un intérêt tout particulier dans les dérivés fonctionnels puisqu'elle permet de valoriser des substrats simples en dérivés polyfonctionnels et de transformer des molécules complexes (comme les produits naturels) en dérivés inaccessibles par des méthodes plus classiques.

* Correspondance et tirés à part

Compte tenu de l'acidité des systèmes superacides, un dérivé fonctionnel est protoné dans le milieu. Par suite du caractère électrophile du réactif, le substrat est donc moins réactif qu'un hydrocarbure saturé et l'éventuelle ionisation (fonctionnalisation) sera plus sélective, intervenant sur une position riche en électrons, donc éloignée du groupement fonctionnel déjà présent minimisant ainsi l'interaction répulsive des charges positives.

Carboxylation

La synthèse d'acides carboxyliques est réalisée industriellement par la réaction de Koch et Haaf dans laquelle un alcène réagit avec l'oxyde de carbone en milieu acide aqueux [28]. Le carbocation résultant de la protonation de l'alcène conduit à un ion acylium piégé par l'eau.



Les aspects cinétique et thermodynamique de l'étape de carbonylation ont été analysés en détail par Hogveen [29]. Paatz et Weisberger furent les premiers à montrer qu'une réaction analogue pouvait être réalisée sur des cycloalcanes dans HF/SbF₅ [30]. De nombreuses études ont ensuite montré que cette nouvelle réaction est générale [31-34]. La réaction procède alors par protolyse de liaisons σ carbone-hydrogène ou carbone-carbone par l'intermédiaire d'ions carbonium penta-coordinés comportant une liaison à trois centres et deux électrons [21] (schéma 1).

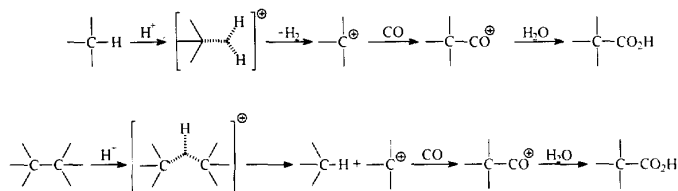


Schéma 1

Tableau I. Réaction d'alkylméthylcétones avec CO*.

Substrat	Temp (°C)	Rdt (%)	Produits (proportions relatives)			
	20	62	74	20	6	
	20	50	3	60	33	4
	-20 20	16 53	83 6	16 8	1 85	
	-20 20	60 73	100 11	- 10	- 56	- 23
	-20 20	65 62	100 27	- 14	- 13	- 26
	-20	66	100			

* Temps de réaction : 3 h, rapport molaire SbF₅/cétone = 10, HF/SbF₅ = 3,3.

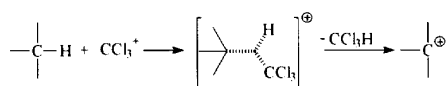
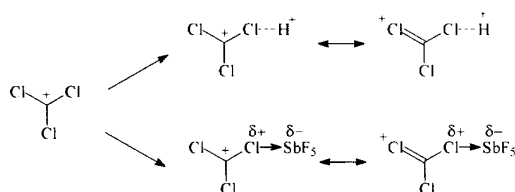
Carboxylation d'alkylméthylcétones

Les alkylméthylcétones dont le groupe alkyle comporte au moins cinq atomes de carbone, placées dans HF/SbF₅ en présence d'oxyde de carbone conduisent, après hydrolyse à des cétoacides [35]. La réaction intervient sur une position éloignée du carbonyle protoné, l'ordre de réactivité des liaisons simples lors de la protolyse étant C-H tertiaire > C-C > C-H secondaire >> C-H primaire [36].

A basse température la réaction est sélective, l'ionisation des liaisons tertiaires carbone-hydrogène situées au moins en δ du groupe carbonyle conduit après réaction aux acides ($\omega - 1$) oxo-2,2-diméthylcarboxyliques. En revanche, à plus haute température, la réaction conduit à un mélange d'acides résultant du réarrangement de l'ion tertiaire initialement formé (tableau I).

Carboxylation de cétones bicycliques

La décalone **1** (mélange *cis/trans* 5:95) placée dans HF/SbF₅ (rapport molaire 20:1, 0 °C) en présence d'oxyde de carbone reste inchangée après plusieurs heures. L'addition de tétrachlorure de carbone CCl₄ (1,2 équiv) fournit, après piégeage du milieu par le méthanol, les deux esters isomères **2** et **3** [37]. L'ionisation de la décalone protonée observée en



présence de CCl₄ résulte de l'intervention du cation trichlorométhyle CCl₃⁺, probablement activé par protosolvation ou par complexation avec l'acide de Lewis en superélectrophile plus réactif vis-à-vis d'une liaison carbone-hydrogène que le proton [38].

L'ionisation intervient ici encore sur les positions les plus éloignées du carbonyle protoné pour conduire aux ions **2'** et **3'** précurseurs des ions acylium **2''** et **3''** dont le piégeage fournit les esters **2** et **3**.

Ces esters sont également obtenus à partir de l'énone **4**, et l'ester **6** à partir de l'énone **5**, lorsque ces énonés sont placées en milieu superacide en présence d'oxyde de carbone, réaction suivie d'un piégeage par le méthanol [39] (schéma 2, tableau II).

Tableau II. Carboxylation de cétones bicycliques.

Substrat	Superacide	Agent de piégeage	Produits (%) de l'ion acylium
1	HF/SbF ₅ CCl ₄ (1,2 équiv)	CH ₃ OH	2 (46) + 3 (16)
4	HSO ₃ F/SbF ₅	CH ₃ OH	2 (38) + 3 (18)
5	HF/SbF ₅	CH ₃ OH C ₆ H ₆	6 (40) 7 (66)

La formation des ions **2'**, **3'** et **6'**, précurseurs des produits, résulte de la diprotonation du système énoïque. Les espèces diprotonées formées s'isomérisent par déprotonation et protonation successives et/ou par migration d'hydrure, ce qui permet de déplacer l'ion carbénium sur les positions les plus éloignées du carbonyle protoné. L'obtention de la cétone **7** à partir de l'énone **5** montre que le piégeage de l'ion acylium peut aussi être réalisé en utilisant un hydrocarbure aromatique.

En conclusion, la structure des produits obtenus à partir des cétones **1**, **4**, et **5** montre que le processus de carbonylation est régio et stéréosélectif. En série décaline, la carboxylation des ions carbénium **2'** et **3'** est axiale; en revanche en série indane, la carbonylation intervient par la face la plus dégagée de l'ion carbénium.

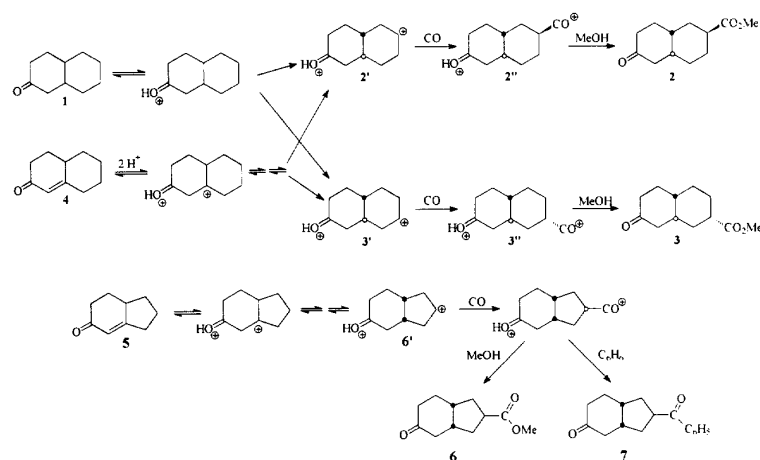
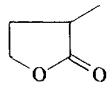
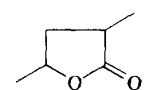
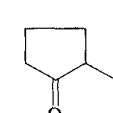


Schéma 2

Tableau III. Carboxylation d'alcools.

Alcool		Produit (%)	
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (57)	
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$		$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ (80)	
$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$		$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$ (69)	
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{OH}$		$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (86)	
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (36)	$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$ (22)	Autres acides (11)
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$	" (48)	" (33)	
$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	" (6)	" (54)	" (20)
$\text{HO}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	 (47)	+	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (7)
$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	" (95)	+	" (5)
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	 (40) +  (13) + $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_3$ (30)		

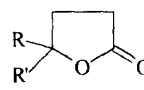
Carboxylation d'alcools et de lactones

À l'exception du méthanol, les alcools réagissent dans HF/SbF_5 avec l'oxyde de carbone à pression atmosphérique et entre -20 et 30°C pour donner des acides carboxyliques ([40, 41], tableau III). Le carbocation formé, après protonation de l'hydroxyle et déshydratation, est acylé, éventuellement après réarrangement.

La carboxylation de butanediols et de pentanediols dans des conditions analogues conduit à un mélange de lactones et de diacides, le rendement de ces derniers augmentant avec le rapport SbF_5/HF (donc l'acidité) et $\text{SbF}_5/\text{substrat}$ ([41], tableau III).

En revanche, les γ -butyrolactones fournissent des diacides avec un excellent rendement (tableau IV) dans des conditions très douces (température et pression ordinaires) [42].

Tableau IV. Carboxylation de γ -butyrolactones.

	Produit (%)	
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{H}$	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	(100)
$\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	(100)
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	(100)
$\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	(96)

Oxydation électrophile par le peroxyde d'hydrogène et l'ozone

Olah a montré que l'oxydation d'hydrocarbures était observée en milieu superacide en présence de peroxyde d'hydrogène ou d'ozone [24, 43, 44]. La réaction procède par l'intermédiaire d'ions carbonium pentacoordinés résultant de l'action de H_3O_2^+ ou O_3H^+ sur une liaison σ (C-C ou C-H) dont les réactivités relatives sont C-H tertiaire > C-H secondaire > C-H primaire > C-C.

L'oxydation conduit, après hydrolyse du milieu, à un mélange d'aldéhydes ou de cétones et d'alcools (schéma 3).

Par suite de la protonation du substrat, l'oxydation de dérivés fonctionnalisés est plus sélective que celle des hydrocarbures. De plus, la protonation du groupement fonctionnel protège celui-ci de toute oxydation, observée dans des milieux moins acides.

Oxydation des alcools et des éthers

L'alcool butyrique et ses homologues supérieurs s'oxydent rapidement dans l'acide magique ($\text{HSO}_3\text{F}/\text{SbF}_5$, rapport molaire 1:1) à basse température en présence d'ozone, l'ozone protoné réagissant sur une liaison C-H tertiaire ou secondaire la plus éloignée et au moins en position γ de l'hydroxyle protoné ([24, 44, 45], tableau V).

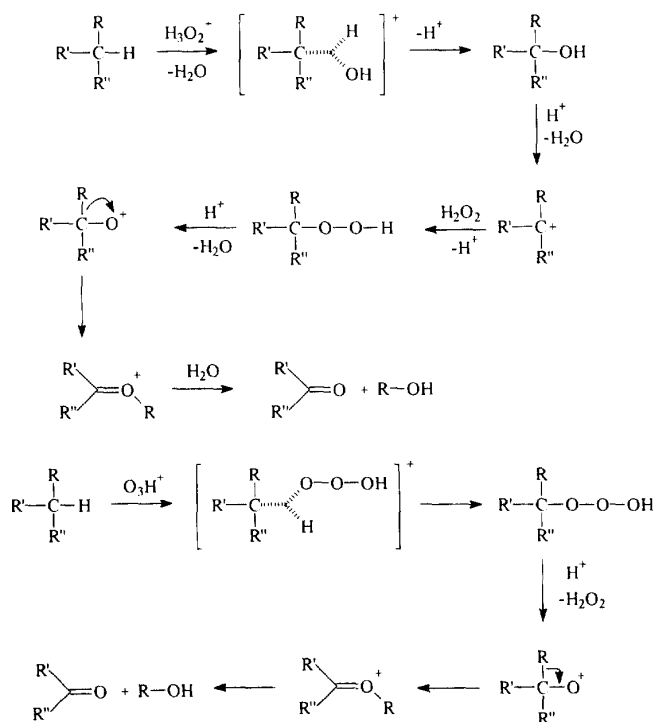


Schéma 3

Tableau V. Oxydation d'alcools par $\text{O}_3/\text{HSO}_3\text{F}/\text{SbF}_5$.




Substrat	Température (°C)	Conversion (%)	Ion formé
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	-40	30	$\text{H}_2\text{O}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\oplus}(\text{OH})\text{CH}_3$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	-40	40	$(\text{CH}_3)_2\text{C}^{\oplus}=\text{OCH}_3$
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	-40	60	$(\text{CH}_3)_2\text{C}^{\oplus}=\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}_2^{\oplus}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	-78	100	$\text{H}_2\text{O}^{\oplus}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\oplus}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$

L'hydrolyse des ions formés à partir d'alcools à chaîne droite conduit à des hydroxycétone, et, à partir d'alcools ramifiés, à des glycols et à l'acétone, la réaction s'accompagnant alors d'une fragmentation de la molécule.

La réaction observée avec le butan-2-ol montre que l'hydroxyle est éliminé lors de la réaction. L'ion carbénium résultant s'isomérise en cation *tert*-butyle qui réagit ensuite avec l'ozone neutre pour conduire à l'ion diméthylméthylcarboxonium.

Yoneda reprit cette étude sur des éthers à chaîne droite ou ramifiée, ou cycliques placés dans HF/SbF₅ en présence d'ozone ([44], tableau VI). La coupure de la chaîne n'est observée après oxydation que dans le cas d'éthers ramifiés.

Tableau VI. Oxydation d'éthers par O₃/HF/SbF₅.

Substrat	Produit (%)
CH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	Pas de réaction
CH ₃ (CH ₂) ₃ OCH ₃	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ (80)
CH ₃ (CH ₂) ₄ OCH ₃	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_3$ (89)
CH ₃ (CH ₂) ₅ OCH ₃	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_4-\text{OCH}_3$ (88)
(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ OCH ₃	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ (20)
[CH ₃ (CH ₂) ₃] ₂ O	$\left[\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2 \right]_2\text{O}$ (75)
[CH ₃ (CH ₂) ₄] ₂ O	$\left[\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3 \right]_2\text{O}$ (65)
	Pas de réaction
	 (85)

Il faut noter la différence de réactivité tout à fait remarquable entre l'oxolane non réactif et l'oxépane qui conduit à un dérivé carbonyle avec un excellent rendement, cette réactivité résultant peut-être d'une conformation éclipsée plus réactive.

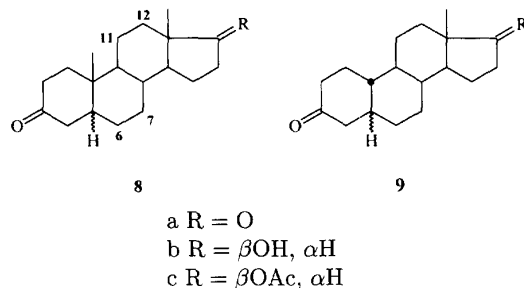
Oxydation d'aldéhydes et de cétones

Les aldéhydes et les cétones sont protonés dans le milieu et l'effet désactivant du carbonyle protoné apparaît très marqué, se traduisant par une remarquable sélectivité, l'oxydation par l'ozone dans l'acide magique n'étant observée que sur une position située au moins en γ du carbonyle protoné (tableau VII).

La protonation protège la fonction de toute oxydation des cétones en esters (réaction de Baeyer-Villiger) et des aldéhydes en acides.

Oxydation de céstéroïdes

L'oxydation par l'ozone dans HF/SbF₅ a été réalisée sur des 3-céto-stéroïdes, en série androstane et estrane, diversément substitués en position 17 ([46], tableau VIII et IX). La diprotonation du substrat oriente l'attaque électrophile de l'ozone protoné sur les cycles B (en position 6 ou 7) ou C (en position 11 ou 12), c'est-à-dire sur des carbones éloignés des deux groupements fonctionnels protonés. Pour des raisons d'encombrement stérique, seules les positions secondaires sont oxydées, alors que les substrats plus simples font apparaître une plus grande réactivité des liaisons C-H tertiaires. Les proportions relatives des produits dépendent beaucoup de la nature du substituant en 17, la réactivité du cycle C étant d'autant plus importante que la charge positive s'éloigne du carbone 17 : le cycle C est complètement désactivé dans les 3,17-dicétones, mais devient le cycle le plus réactif dans les substrats acétoxylés en position 17.



Il faut remarquer que l'oxydation en position 11 n'est observée qu'en série à jonction *trans* des cycles A et B.

Fonctionnalisation (fluoruration, hydroxylation, arylation) de liaisons non activées, par protolyse ou sous l'action de superélectrophiles

Yoneda a rapporté la cyclisation d'alkylphénylcétones dans HF/SbF₅ à 40-50 °C conduisant à des 4,4-dialkyl-1-tétralones avec un rendement quantitatif ([47], tableau X).

La cyclisation résulte de la protolyse d'une liaison C-H éloignée du carbonyle protoné suivie de l'arylation intramoléculaire de l'ion carbénium résultant (schéma 4).

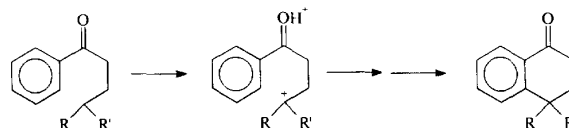

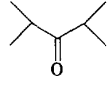
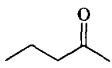
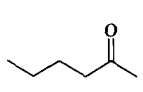
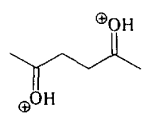
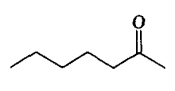
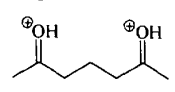
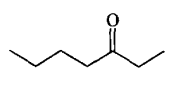
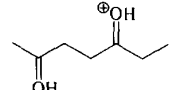
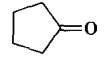
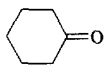
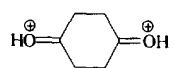
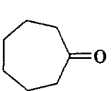
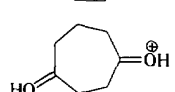

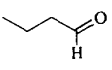
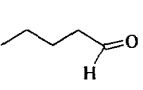
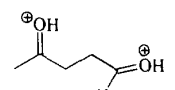
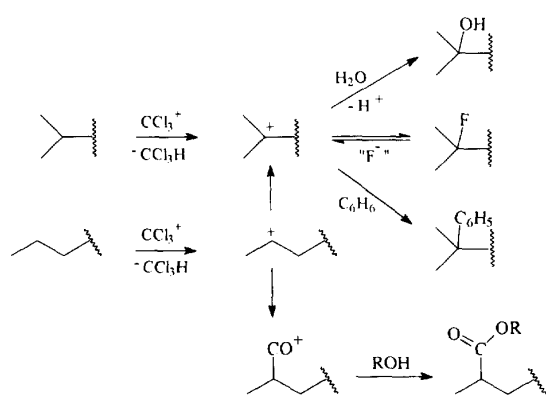


Schéma 4

Tableau VII. Oxydation de cétones et d'aldéhydes par $O_3/HSO_3F/SbF_5$.

Substrat	Température (°C)	Conversion	Ions formés
	- 10	Pas de réaction	
	- 40	Pas de réaction	
	- 40	Pas de réaction	
	- 78	100	
	- 78	100	
	- 78	100	
	- 50	Pas de réaction	
	- 40	Faible	
	- 78	60	
	- 10	Pas de réaction	
	- 30	Pas de réaction	
	- 78	80	

**Schéma 5**

L'emploi de superélectrophile comme l'ion trichlorométhyle CCl_3^+ (*vide supra*) permet de réaliser, dans des conditions plus douces, l'arylation, la carboxylation, l'hydroxylation ou la fluoration de liaisons non activées d'amides et de cétones ([48], schéma 5). Les résultats reportés dans le tableau XI montrent que l'arrachement d'hydrure intervient sur une position tertiaire ou secondaire aussi éloignée que possible du groupe amide protoné.

Le piégeage de l'ion carbénium tertiaire (résultant éventuellement de l'isomérisation d'un ion secondaire) donne suivant les conditions les dérivés hydroxylés, fluorés ou arylés. Le fait que les dérivés fluorés **11** et **13** remplacés dans le milieu réactionnel conduisent au mélange de dérivés fluorés et hydroxylés correspondants implique que les fluorures et ions carbénium sont en équilibre dans le milieu. Le rendement en dérivé fluoré

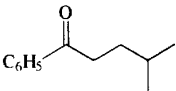
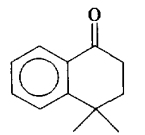
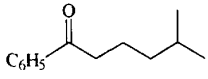
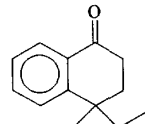
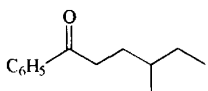
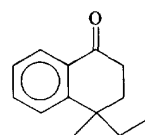
Tableau VIII. Oxydation des 3-cétostéroïdes à jonction *cis* des cycles A et B.

Substrat	Température (°C)	Temps (min)	Produits (%)			
			6-oxo	7-oxo	11-oxo	12-oxo
8a	- 20	60	28	38	0	0
8b	- 40	20	18	29,5	0	19,5
8c	- 70	20	7	8,5	0	36,5
9a	- 40	20	42	37	0	0
9b	- 70	20	22,5	17	0	12
9c	- 70	20	13,5	5,5	0	22

Tableau IX. Oxydation des 3-cétostéroïdes à jonction *trans* des cycles A et B.

Substrat	Température (°C)	Temps (min)	Produits (%)			
			6-oxo	7-oxo	11-oxo	12-oxo
8a	- 20	60	15	50	0	0
8b	- 40	20	12	25	6	8
8c	- 70	20	3	5,5	7	7
9a	- 40	20	36	43	0	0
9b	- 70	20	8,5	29,5	12	13
9c	- 70	20	7,5	14,5	19,5	16,5

Tableau X. Cyclisation d'alkylphénylcétones dans HF/SbF₅.

Substrat	Temps (h)	Température (°C)	Produits (%)
	3	40	 (100)
	6	40	 (100)
	3	50	 (100)

a donc été amélioré en piégeant le milieu réactionnel par le système HF/pyridine.

L'ionisation des cétones est observée dans des conditions analogues pour conduire le plus souvent à des hydroxycétones, quel que soit le mode de piégeage (tableau XII). Cela implique la participation du carbonyle à la stabilisation de l'ion carbénium pour donner un ion carboxonium cyclique dont l'hydrolyse conduit à l'hydroxycétone correspondante (schéma 6).

Dans le cas de la méthylheptylcétone, l'ion carboxonium à sept chaînons est moins favorable. Cet ion doit être en équilibre *in situ* avec l'ion ouvert, ce qui se traduit par l'obtention du dérivé fluoré avec un rendement modeste.

Déshydrogénation de cétones

Le réarrangement, l'isomérisation voire la dégradation de dérivés carbonylés en milieu superacide sont des processus connus [49-51].

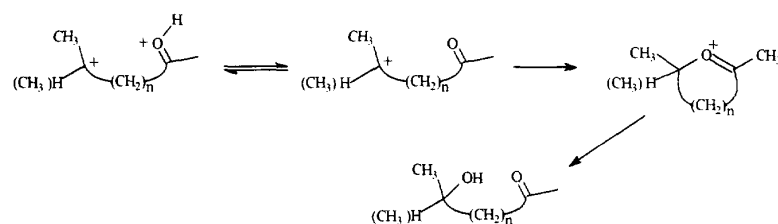
Des produits de déshydrogénation sont quelquefois obtenus en milieu superacide, le plus souvent accompagnés de produits d'isomérisation ou de dégradation ([52-54], tableau XIII).

Nous avons récemment montré que l'emploi du système HF/SbF₅/CCl₄ permet de réaliser la déshydrogénation de cétones polycycliques en diénones dans des conditions plus douces et avec une bonne sélectivité [55].

Tableau XI. Fonctionnalisation d'amides ^a par CCl₄/HF/SbF₅.

Substrat	Conditions de piégeage ^b	Temps (min)	Produits (%)
	A	30	Pas de réaction
	A	20	10 (55) 11 (10)
	A	20	(55) (10)
	A	5	12 (31) 13 (26)
	B	5	(76)
	C	5	(66)
	D	960 (16 h)	(82)
	B	5	(80)

^a HF/SbF₅/substrat, rapport molaire : 20:1:0,05; ^b A : Na₂CO₃/glace/H₂O, B : excès de PPHF (HF/pyridine, molaire 70:30) à -30 °C pendant 2 min puis Na₂CO₃/glace/H₂O, C : excès de benzène à -80 °C puis Na₂CO₃/glace/H₂O, D : réaction sous atmosphère de CO pendant 16 h puis méthanololyse.

**Schéma 6**

Pour un temps de réaction court et à basse température, la décalone **1** conduit à un mélange de dérivés hydroxylés ou fluorés. Le cation cyclohexyle formé par arrachement d'hydrure sur une position éloignée du carbonyle protoné se réarrange en ion méthylcyclopentyle qui est ensuite piégé dans un processus analogue à celui déjà décrit sur les cétones acycliques. À 0 °C et en présence d'un excès de CCl₄, la réaction fournit les diénones **14** et **15** dont la formation implique un deuxième arrachement d'hydrure. Le composé **16** plus réactif conduit à l'énone **5** et la diénone **17**, ce produit étant le seul obtenu avec un très large excès de

CCl₄. Il a été montré que les précurseurs des diénones **14**, **15** et **17**, obtenus antérieurement par isomérisation de phénols en milieu superacide, sont les espèces diprotonées **14'**, **15'** et **17'** [56].

Les cétones stéroïdes sont moins réactives et seules les énonés subissent une déshydrogénation,

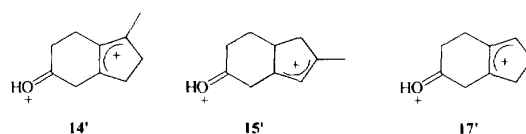
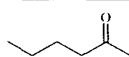
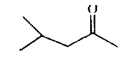
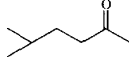
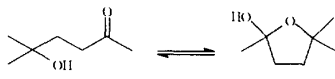
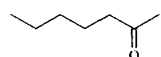
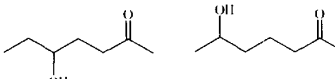
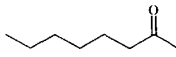
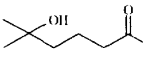
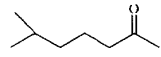
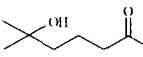
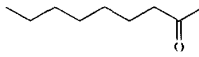
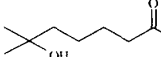
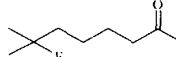
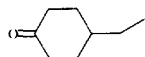
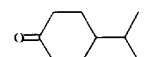
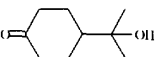
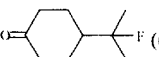
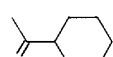


Tableau XII. Fonctionnalisation de cétones ^a par CCl₄/HF/SbF₅^{*}.

Substrat	Temps (min)	Conditions de piégeage ^b	Produits (%)
	30	A ou B	Pas de réaction
	20	A ou B	Pas de réaction
	10	A ou B	 (82) (rapport molaire 3:1)
	5	A ou B	 (67) (rapport molaire 3:1)
	5	A ou B	 (80)
	5	A ou B	 (92)
	3	A	 (50)
			 (12)
		B	(32) (20)
	45	A	Pas de réaction
	2	A	 (20)
			 (60)
	2	B	(75)
	30	A	Pas de réaction

*Pour ^a et ^b, tableau XI.

pour conduire en série estrane aux diénones **21** et **22** à jonction *cis* des cycles C et D (tableau XIV).

La réaction constitue donc une nouvelle méthode de déshydrogénation des cétones ou des énones polycycliques en diénones.

Réactivité des ions α -acylcarbénium

Les carbocations portant un groupe attracteur en α ont fait l'objet de nombreux travaux au cours des 20 dernières années et plusieurs revues ont été publiées sur ce sujet [57]. Quel que soit leur mode de formation par ionisation d'une liaison C-X en α du groupe attracteur, leur instabilité favorise une isomérisation en ions plus stables précurseurs des produits obtenus ([58-64], tableau XV).

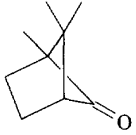
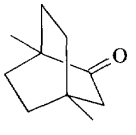
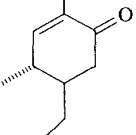
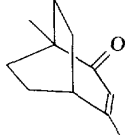
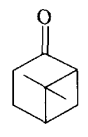
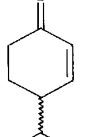
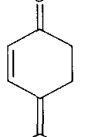
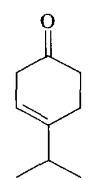
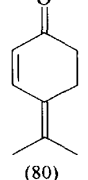
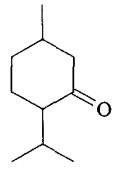
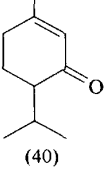
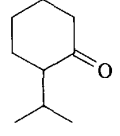
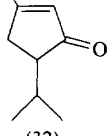
La formation d'ions oxonium intermédiaires a également été mise à profit en synthèse terpénique. L'ion oxonium à six chaînons **24** résultant de la déshalogénéation des cétones isomères **23** a permis de réaliser la synthèse de trois terpènes, le cinéole **25**, la *cis*-terpine **26** et l' α -terpinéol **27** ([61], schéma 7).

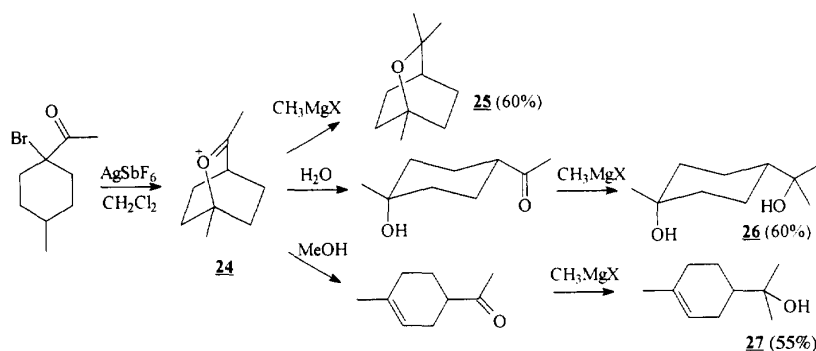
La réaction de déshalogénéation de l' α -nitrobromocamphre montre que l'isomérisation d'un ion portant un groupe attracteur n'est pas limitée aux ions α -acylcarbénium [60].

Conclusion

La fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène non activées, soit par ionisation directe par un proton superacide ou par un électrophile (superélectrophile), soit par isomérisation d'un ion carbénium en un ion plus

Tableau XIII. Isomérisation et déshydrogénation de cétones en milieu superacide.

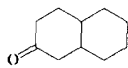
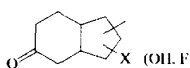
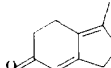
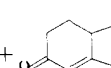
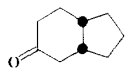
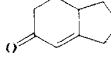
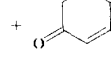
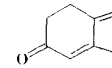
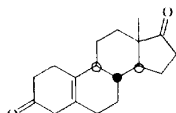
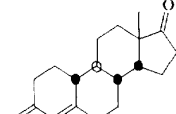
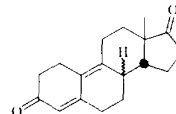
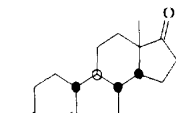
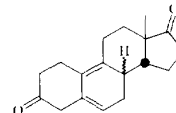
Substrat	Conditions	Produits (%)	Référence
	HF/SbF ₅ T ambiante, 2 h	 (27)  (12)  (20)	[52]
	HF/SbF ₅ T ambiante, 10 min	 (32)  (13)	[53]
	HF/SbF ₅ 0 °C, 10 min	 (80)	[54]
	HF/SbF ₅ T ambiante, 20 h	 (40)	[54]
	HF/SbF ₅ T ambiante, 10 h	 (32)	[54]



stable apparaît très générale. Le piégeage de cet ion par un nucléophile dans un processus intra- ou intermoléculaire permet de réaliser des fonctionnalisations variées : oxyfonctionnalisation, fluoration, carboxylation, arylation, déshydrogénation, etc.

Il faut de plus noter que les réactions décrites en milieu superacide sont compatibles avec de nombreux groupements initialement présents dans la molécule, dont le proton constitue un véritable groupement protecteur, évitant les dégradations souvent observées dans

Tableau XIV. Déshydrogénation de cétones polycycliques par le système HF/SbF₅/CCl₄.

Substrat	CCl_4 (équiv)	Température (°C)	Temps (min)	Produits (%)
 1	1,2	- 30	10	 X (OIL F)
	3,6	0	30	 14 (54) +  15 (27)
 16	0,5	- 30	45	 5 (31) +  17 (46)
	1,2	- 30	45	 17 (80)
 18 ou	2,4	0	10	
 19 ou	2,4	0	10	 21 (35) (8αH/8βH = 1:1) +
 20	2,4	0	10	 22 (34) (8αH/8βH = 1:1)

des milieux moins acides. Cette chimie des espèces ioniques vient compléter l'arsenal dont dispose le chimiste organicien en permettant de réaliser des transformations difficilement réalisables par les réactions classiques.

Références

- Arndtsen BA, Bergan RG, Mobley TA, Peterson TH, *Acc Chem Res* (1995) 28, 154
- Reiser O, *Angew Chem, Int Ed Engl* (1994) 33, 69
- Rocek J, *Tetrahedron Lett* (1962) 135
- Eastman RH, Quinn RA, *J Am Chem Soc* (1960) 82, 4249
- a) Cainelli S, Milhailovic MLJ, Arigoni D, Jeger O, *Helv Chim Acta* (1959) 42, 1124
b) Partch RE, *J Am Chem Soc* (1967) 89, 3662
- Tang R, Kochi JK, *J Inorg Nucl Chem* (1973) 36, 3845
- Deno NC, Pohl DG, Spinrelli HG, *Biorg Chem* (1974) 3, 66
- Deno NC, Pohl DG, *J Am Chem Soc* (1974) 96, 6680
- a) Carlsen HJ, *Synth Commun* (1987) 17, 19
b) Terraglia A, Terranova E, Waegell B, *Tetrahedron Lett* (1989) 30, 5271
- Jaynes BS, Hill CL, *J Am Chem Soc* (1995) 117, 4704
- Meunier B, *Chem Rev* (1992) 92, 1411
- a) Sawyer DT, Hage JP, Sobkowiak A, *J Am Chem Soc* (1995) 117, 106
b) Sawyer DT, Sobkowiak A, Matsushita T, *Acc Chem Res* (1996) 29, 409
c) Barton DHR, Gastiger MJ, Motherwell WB, *J Chem Soc, Chem Commun* (1983), 41
d) Barton DHR, Halley F, Ozbalik N, Young E, Balavoine G, Gref A, Boivin J, *New J Chem* (1989) 43, 177
e) Barton DHR, Doller D, *Pure Appl Chem* (1991) 63, 1567
f) Barton DHR, Bévière SD, Chavasiri W, Csuhai E, Doller D, Liu WG, *J Am Chem Soc* (1992) 114, 2147
- a) Cohen Z, Keinan E, Mazur Y, Varkony TH, *J Org Chem* (1975) 40, 2141
b) Cohen Z, Keinan E, Mazur Y, Ulman A, *J Org Chem* (1976) 41, 2651

Tableau XV. Synthèse à partir d'ions α -acylcarbénium.

Substrat	Réactif	Produits (%)	Référence
	$\text{HSO}_3\text{F}/\text{SO}_2$	(21)	[58]
	$\text{HF}/\text{SbF}_5/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	(100)	[59]
	$\text{AgSbF}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	(100)	[59]
	$\text{AgSbF}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	(63)	[60]
	$\text{AgSbF}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	(66)	[61]
	$\text{AgSbF}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	" (44)	[62]
	$\text{AgSbF}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	(40)	[62]
	$\text{AgSbF}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	(43)	[63]
	$\text{AgSbF}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	(95)	[64]

- c) Proksch E, de Meijere A, *Angew Chem, Int Ed Engl* (1976) 15, 761
- 14 a) Curci R, Dinoi A, Rubino MF, *Pure Appl Chem* (1995) 67, 811
 b) Adam W, Hadjirapoglou LP, *Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, 1993, Vol 164, p 45
 c) Adam W, Hadjirapoglou LP, Curci R, Mello R, *Organic Peroxides*, Wiley, New York, 1992, Chap 4
 d) Curci R, *Advances in Oxygenated Processes*, JAI Greenwich CT, 1990, Vol 2, Chap 1
 e) Murray RW, *Chem Rev* (1989) 89, 1187
 f) Asensio G, Mello R, González-Núñez ME, Castellano G, Corral J, *Angew Chem, Int Ed Engl* (1996) 35, 217
 g) Asensio G, González-Núñez ME, Mello R, Boix-Bernardini G, Adam W, *J Am Chem Soc* (1993) 115, 7250
- h) Adam W, Asensio G, Curci R, González-Núñez ME, Mello R, *J Org Chem* (1992) 57, 953
 i) Asensio G, Castellano G, Mello R, González-Núñez ME, *J Org Chem* (1996) 62, 5564
- 15 a) Desmarteau DD, Donadelli A, Montarari V, Petrov VA, Resnati G, *J Am Chem Soc* (1993) 115, 4897
 b) Petrov VA, Desmarteau DD, *J Org Chem* (1993) 58, 4754
- 16 a) Alker D, Barton DHR, Hesse RH, James JL, Markwell RE, Pechet MM, Rozen S, Takeshita T, Toh HT, *New J Chem* (1980) 4, 239
 b) Gal C, Rozen S, *Tetrahedron Lett* (1984) 449
- 17 a) Breslow R, Corcoran RJ, Snider BB, Doll RJ, Khanna PL, Kaleta R, *J Am Chem Soc* (1977), 99, 905

- b) Snider BB, Corcoran RJ, Breslow R, *J Am Chem Soc* (1975), 97, 6580
- c) Breslow R, Link T, *Tetrahedron Lett* (1992) 33, 4145
- d) Maitra U, Breslow R, *Tetrahedron Lett* (1986) 27, 3087
- e) White P, Breslow R, *J Am Chem Soc* (1990) 112, 6842
- f) Wiedenfeld D, Breslow R, *J Am Chem Soc* (1991) 113, 8977
- 18 Barton DHR, Morgari LR, *J Chem Soc* (1962) 622
- 19 Barton DHR, Beaton JM, Geller LE, Pechet MM, *J Am Chem Soc* (1960) 82, 2640
- 20 Akhtar M, Barton DHR, *J Am Chem Soc* (1961) 83, 2213
- 21 a) Olah GA, Prakash S, Sommer J, *Science* (1979) 206, 4414
- b) Olah GA, Prakash S, Sommer J, *Superacids*, Wiley Interscience, New York, 1984
- 22 a) Olah GA, Mo YK, *J Am Chem Soc* (1972) 94, 6864
- b) Olah GA, Renner R, Schilling P, Mo YK, *J Am Chem Soc* (1973) 95, 7680
- 23 Culmann JC, Sommer J, *J Chem Soc, Chem Commun* (1992) 481
- 24 Olah GA, Parker DG, Yoneda N, *Angew Chem, Int Ed Engl* (1978) 17, 909
- 25 Olah GA, Lin HC, *J Am Chem Soc* (1971) 63, 1259
- 26 a) Olah GA, Gupta BGB, *J Org Chem* (1980) 45, 3532
- b) Olah GA, Shih J, Singh BP, Gupta BGP, *J Org Chem* (1983) 48, 3356
- 27 Olah GA, *Angew Chem, Int Ed Engl* (1973) 12, 173
- 28 Koch H, Haaf N, *Org Synth* (1964) 44, 1
- 29 Hogeveen H, *Advances in Physical Chemistry*, Gold V, 1973, Vol 10, p 29
- 30 Paatz R, Weisberger G, *Chem Ber* (1967) 100, 984
- 31 Souma Y, Sano H, *Bull Chem Soc Jpn* (1976) 49
- 32 Yoneda NY, Takahashi Y, Fukuhara T, Suzuki A, *Bull Chem Soc Jpn* (1986) 59, 2819
- 33 Culmann JC, Cherry G, Jost R, Sommer J, *Tetrahedron Lett* (1989) 30, 701
- 34 a) Akhrem IS, Bernadyuk SZ, Volpin ME, *Mendeleev Commun* (1993) 188
- b) Akhrem IS, Churilova I, Bernadyuk SZ, Volpin ME, *Tetrahedron Lett* (1996) 37, 5775
- 35 Yoneda N, Sato H, Fukuhara T, Takahashi Y, Suzuki A, *Chem Lett* (1983) 19
- 36 a) Brouwer DM, *Recl Trav Chim Pays-Bas* (1967) 86, 879
- b) Olah GA, Calin M, O'Brien DH, *J Am Chem Soc* (1967) 89, 3582
- 37 Martin A, Thèse de l'Université de Poitiers (1996)
- 38 a) Olah GA, Heiliger L, Prakash S, *J Am Chem Soc* (1989) 111, 8020
- b) Culmann JC, Simon M, Sommer J, *J Chem Soc, Chem Commun* (1990) 1098
- c) Culmann JC, Sommer J, *J Chem Soc, Chem Commun* (1992) 481
- d) Sommer J, Bukala J, *Acc Chem Res* (1993) 26, 370
- 39 Coustard JM, Jacquesy JC, *J Chem Res (S)* (1977) 280; *(M)* (1977) 3274
- 40 Takahashi Y, Tomita N, Yoneda N, Suzuki A, *Chem Lett* (1975) 997
- 41 Yoneda N, Takahashi Y, Sakai Y, Suzuki A, *Chem Lett* (1978) 1151
- 42 Yoneda N, Suzuki A, *Chem Lett* (1981) 767
- 43 a) Olah GA, Yoneda N, Parker DG, *J Am Chem Soc* (1976) 98, 5261
- b) Olah GA, Yoneda N, Parker DG, *J Am Chem Soc* (1977) 99, 483
- c) Olah GA, Erst TD, Rao CB, Prakash S, *New J Chem* (1989) 13, 791
- 44 Yoneda N, Kiuchi T, Fukuhara T, Suzuki A, Olah GA, *Chem Lett* (1984) 1617
- 45 Olah GA, Yoneda N, Ohnishi R, *J Am Chem Soc* (1976) 98, 7341
- 46 a) Jacquesy JC, Patoiseau JF, *Tetrahedron Lett* (1977) 1499
- b) Jacquesy JC, Jacquesy R, Lamandé L, Narbonne C, Patoiseau JF, Vidal Y, *New J Chem* (1982) 6, 589
- 47 Yoneda N, Takahashi Y, Suzuki A, *Chem Lett* (1978), 231
- 48 Martin A, Jouannetaud MP, Jacquesy JC, *Tetrahedron Lett* (1996) 37, 2967
- 49 Fry A, *Mechanisms of Molecular Migrations*, (Thyagarajan BS, Ed) Wiley Interscience, New York, 1971, Vol 4
- 50 a) Brouwer DM, Hogeveen H, *Recl Trav Chim Pays-Bas* (1970) 89, 211
- b) Brouwer DM, Van Doorn JA, *Recl Trav Chim Pays-Bas* (1971) 90, 535
- 51 Jacquesy JC, Jacquesy R, Patoiseau JF, *Bull Soc Chim Fr* (1974) 1959
- 52 Jacquesy JC, Jacquesy R, Patoiseau JF, *Tetrahedron* (1976) 32, 1699
- 53 Patoiseau JF, Doctorat ès Sciences Poitiers (1977)
- 54 Jacquesy R, Patoiseau JF, *Bull Soc Chim Fr* (1978) II, 255
- 55 Martin A, Jouannetaud MP, Jacquesy JC, *Tetrahedron Lett* (1996) 37, 7731
- 56 Coustard JM, Jacquesy JC, *Bull Soc Chim Fr* (1973) 2098
- 57 a) Tidwell TT, *Angew Chem, Int Ed Engl* (1984) 23, 20
- b) Gassman PG, Tidwell TT, *Acc Chem Res* (1983) 16, 279
- c) Creary X, *Acc Chem Res* (1985) 18, 3
- d) Creary X, *Advances in Carbocation Chemistry*, JAI Press, London, 1989, Vol 1
- e) Bégue JP, Charpentier-Morize M, *Acc Chem Res* (1980) 13, 207
- f) Bégue JP, Bonnet-Delpon D, Charpentier-Morize M, *New J Chem* (1992) 16, 243
- 58 Carr G, Whittaker D, *J Chem Soc, Perkin Trans II* (1987), 1877
- 59 Bégue JP, Charpentier-Morize M, Pardo C, Sansoulet J, *Tetrahedron* (1978) 34, 293
- 60 Bégue JP, Malissard M, *Tetrahedron* (1978) 34, 2095
- 61 Bégue JP, Charpentier-Morize M, Bonnet-Delpon D, Sansoulet J, *J Org Chem* (1980) 45, 3357
- 62 Cambillau C, Charpentier-Morize M, *J Chem Soc, Chem Commun* (1982) 211
- 63 Bégue JP, *J Org Chem* (1982) 47, 4268
- 64 Bégue JP, Pardo C, Sansoulet J, *J Chem Res (S)* (1978), 52; *(M)* (1978) 885