

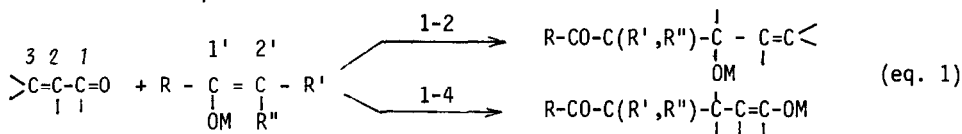
DEPLACEMENT CHIMIQUE EN RMN ^{13}C DU CARBONE NUCLEOPHILE D'UN ENOLATE ET REGIOSELECTIVITE D'ADDITION AUX ENONES.

Jacques BERTRAND, Liliane GORRICHON, Pierre MARONI et René MEYER

Equipe de Recherche Associée au CNRS n° 686, Synthèse et Physicochimie
 Organique. Université Paul Sabatier - 118, route de Narbonne -
 31062 TOULOUSE CEDEX (France).

SUMMARY - The ratio 1-2/1-4 addition of dimethyl-2,2 pentanone-3 enolates in Et_2O to chalcone may be correlated to the chemical shift of the nucleophilic center in the enolate. Changes in associative states can be used to inverse the regioselectivity.

L'addition d'un réactif nucléophile à une α -énone peut s'effectuer soit en C_1 (addition sur le carbonyle, addition "1-2") soit en C_3 (addition conjuguée, addition "1-4"). Les facteurs qui gouvernent la régiosélectivité sont en discussion bien que différentes études tentent de rationaliser un ensemble de résultats expérimentaux (1). Nous souhaitons montrer dans le cas de l'addition des énolates de cétones aux énones (eq. 1) la contribution que peut apporter la connaissance de la structure des énolates, à la compréhension de leur régiosélectivité d'attaque sur l'énone.



Les énolates ont été étudiés par IR et RMN ^{13}C ; on sait que la charge électronique locale et le terme d'énergie d'excitation sont parmi les composantes déterminantes du déplacement chimique d'un carbone en RMN ^{13}C (2) ; pour un énolate simple $\delta_{\text{C}_2'}$ varie avec la densité de charge autour de C_2 , (3-7). Il a également été observé pour le réactif d'Ivanov que l'espèce réactive était bien celle observée en RMN (8).

Il était donc tentant de regarder si pour un couple de réactifs donnés (énolate : $\text{R} = \text{tBu}$ $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{Me}$, énone : $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COPh}$) on pouvait analyser la régiosélectivité de l'addition en fonction de la densité électronique du site C_2' . Nos résultats (tab. 1) montrent que l'on peut effectivement relier l'orientation de l'addition au caractère nucléophile du carbone C_2' représenté par $\delta_{\text{C}_2'}$.

Les valeurs données dans le tableau 1 doivent correspondre à des attaques cinétiques : les évolutions en fonction de la durée de la réaction, observées à -78° étant faibles ou nulles : en revanche une équilibration des β -cétolates en faveur des δ -cétolates a rapidement lieu si on élève la température (9). Les dosages sont effectués sur les échantillons obtenus après hydrolyse, par RMN ^1H et mesure densitométrique de l'absorption UV en chromatographie sur couche mince après étalonnage (écart moyen $\leq \pm 5\%$). Nous observons qu'à toute

Tableau 1 - Orientation de l'addition à la chalcone PhCH=CH-COPh des énoles
 $\text{tBu-C(OM)=CHMe (ROM)}$ dans Et_2O à -78° +

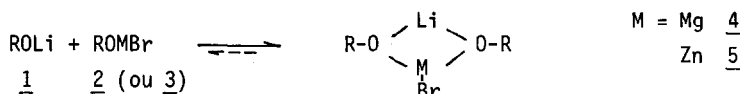
Synthèse de l'énolate	Notation	C_2	Rdt.	1-2	1-4	Sels présents
a $\text{tBuCOCH}_2\text{CH}_3 + \text{iPr}_2\text{NLi}$	ROLi <u>1</u>	83,1	55	30	70	
b $\text{tBuCOCH}_2\text{CH}_3 + \text{iPrMgBr}$	ROMgBr <u>2</u>	95,4	40	95	5	
c $\text{tBuCOCH(Br)CH}_3 + \text{Mg}$	ROZnBr <u>3</u>	98,7	20	>98	<2	
c' (THF) " "	ROZnBr <u>3'</u>	96,6	15	>98	<2	
d $\text{ROLi} + \text{MgBr}_2$ 2/1	$(\text{RO})_2\text{LiMgBr}$ <u>4</u>	88,2	40	60	40	LiBr
e <u>4</u> + MgBr_2 1/1	ROMgBr <u>2</u>	95,4	35	90	10	} LiBr
f $\text{ROLi} + \text{MgBr}_2$ 1/1	ROMgBr <u>2</u>	95,4	35	90	10	
g $\text{ROLi} + \text{ROMgBr}$ 1/1	$(\text{RO})_2\text{LiMgBr}$ <u>4</u>	88,2	40	65	35	
h $\text{ROLi} + \text{ZnBr}_2$ 2/1	$(\text{RO})_2\text{LiZnBr}$ <u>5</u>	90,2	35	60	40	LiBr
i $\text{ROLi} + \text{ZnBr}_2$ 1/1	" <u>5</u>	90,5	25	60	40	} LiBr+ZnBr ₂
i' (THF) $\text{ROLi} + \text{ZnBr}_2$ 1/1	" <u>5'</u>	90,7	35	60	40	
j $\text{ROLi} + \text{ROZnBr}$ 1/1	" <u>5</u>	90,7	-	-	-	
k (THF) $\text{ROZnBr} + \text{LiBr}$ 1/1	ROZnBr <u>3'</u>	97,0	20	100	0	LiBr
l <u>2</u> - MgBr_2 2/1	$(\text{RO})_2\text{Mg}$ <u>6</u>	83,4-95,4	90 ⁺⁺	25	75	
m <u>6</u> + MgBr_2 1/1	ROMgBr <u>2</u>	95,4	40	95	5	
n <u>6</u> + ROLi 1/2	$(\text{RO})_4\text{Li}_2\text{Mg}$ <u>7</u>	88,0	45	65	35	
p <u>6</u> + ROLi 1/1	$(\text{RO})_6\text{Li}_2\text{Mg}_2$ <u>8</u>	87,9	30	70	30	
q $\text{tBuCOCH}_2\text{CH}_3 + \text{NaNH}_2^{(6)}$	RONa <u>9</u>	79,0		<1	>99	

+ Des solutions-mères d'énolate et de chalcone sont divisées en n échantillons refroidis à -78° . Les condensations sont effectuées pour un rapport en carbanion "RO"/chalcone compris entre 1,0 et 1,1. Pour une application en synthèse ce rapport doit être augmenté (> 2).

++ "RO"/chalcone = 2.

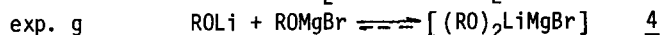
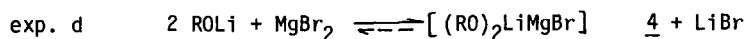
variation de δC_2 , correspond une variation parallèle du pourcentage d'addition conjuguée : celui-ci croît quand la densité en C_2 , augmente (δC_2 , diminue). Inversement aux énoles les plus covalents ($\text{M} = \text{MgBr}, \text{ZnBr}$, ex : b,c,k) ayant les δC_2 , les plus grands correspondent les additions régiospécifiques en 1-2.

Nous avons montré que l'addition de sels métalliques ($\text{MgBr}_2, \text{ZnBr}_2$) à l'énolate lithien 1 pouvait conduire à la formation d'énolates hybrides 4 et 5 (10). Ces énoles mixtes ont des caractéristiques intermédiaires entre celles des énoles lithien 1 et magnésien 2 (ou zincique 3).



et on peut s'assurer que la régiosélectivité d'addition à la chalcone est également intermédiaire entre celle des énoles 1 et 2 (ou 3) (exp. d,g,h,i.). La régiosélectivité de l'énolate

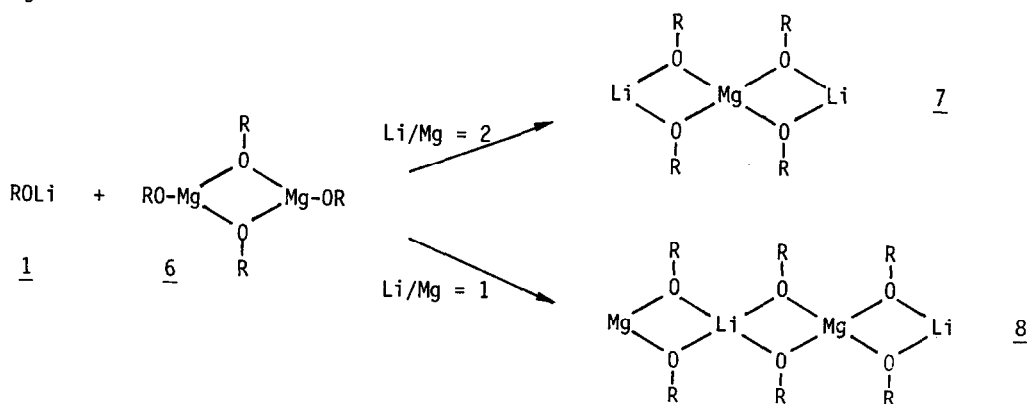
mixte 4, en présence ou non de LiBr, est pratiquement identique entre les expériences d et g ;



aucune augmentation du pourcentage d'addition 1-2, éventuellement due à une assistance électrophile apportée par le sel à l'énone (11,12) n'est observée sur cet exemple.

Il en va de même pour les expériences b et m comparées aux expériences e et f.

Plus étonnant peut être est le cas des énoles mixtes 7 et 8 (exp. n et p) formés à partir de l'énolate lithien 1 et du biénolate magnésien dimère (6,7) 6. Ces derniers, condensés séparément sur la chalcone (exp. a et l) ne donnent en effet que 25 à 30% d'addition en 1-2 ; il n'apparaissait pas évident que leur mélange puisse conduire à 65-70% d'addition en 1-2 (exp n,p). Ce résultat peut cependant s'expliquer simplement par l'examen en RMN ^{13}C et IR des espèces réagissantes (10).



Le réarrangement structural qui intervient entre les énoles 1 et 6 conduit à un nouvel énoate mixte 7 dont l'état d'association est tel que $\delta_{\text{C}_2'} = 88$ ppm, valeur analogue à celle obtenue pour l'énolate mixte 4. De même, pour une stoechiométrie différente entre 1 et 6, l'hybride 8 a des caractéristiques proches de celles des énoles 4 et 7 ; on observe un seul signal $\delta_{\text{C}_2'}$ en RMN ^{13}C et une seule fréquence infrarouge pour les ligands OR et ces valeurs sont caractéristiques de l'enchaînement $\text{RO} \begin{array}{c} \text{Li} \\ \diagdown \text{Mg} \end{array}$. Les trois réactifs 4, 7 et 8 auront donc des régiosélectivités d'addition à la chalcone sensiblement comparables.

L'examen des structures des énoles en RMN ^{13}C nous a permis de comprendre comment on pouvait favoriser l'addition en C_1 ou en C_3 d'une énone. Le choix de solvants peu polaires, d'énoles liés à des métaux à caractère électropositif moins marqué se traduit par une diminution de la densité électronique en C_2' et facilite l'addition en 1-2. Un résultat allant dans le même sens peut être obtenu en créant des structures agrégatives plus covalentes dans l'énolate ; pour former un dimère (c'est le cas du réactif bromomagnésien 2 (6,7) un énoate va engager un oxygène dans l'association ce qui entraînera par résonance un déblindage de C_2' ($\delta_{\text{C}_2'}$ augmente ~ 12 ppm). (Certaines différences de régiosélectivité entre -78° et 20° pourraient s'expliquer, au moins en partie et indépendamment des phénomènes de réversibilité, par un degré d'association plus important à -78°).

Nous observons aussi que les sels métalliques n'influencent pas directement la

régiosélectivité ; ils interviennent par le biais de nouvelles structures mixtes formées dans les réactions d'échange avec l'énolate lithien. Il est donc possible de relier les valeurs du déplacement chimique du carbone nucléophile de l'énolate ($\delta_{C'2}$) à sa régiosélectivité d'addition à une énone (fig. 1). Tout facteur qui modifiera le caractère nucléophile de l'énolate - et en particulier son état d'association - pourra être mis à profit pour faire évoluer et même inverser la régiosélectivité.

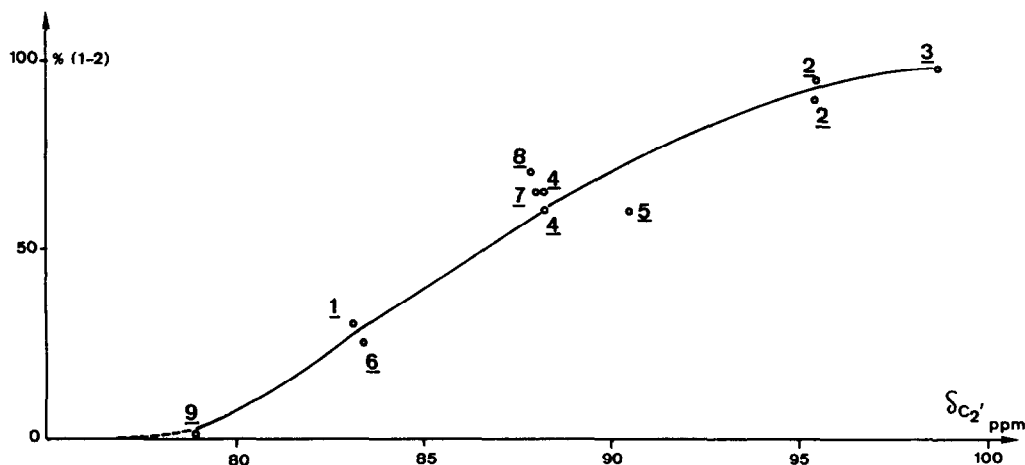


Figure 1 - Pourcentage d'addition 1-2 des énolates $tBu-C(OM)=CH-CH_3$ sur la chalcone en fonction de $\delta_{C'2}$ en RMN ^{13}C .

Bibliographie

- 1) - Mise au point sur l'addition aux énone de carbanions α -hétérosubstitués
A. KRIEF, Tetrahedron Report, n° 94, 36, 3231 (1980)
- 2) - G.J. MARTIN, M.L. MARTIN et S. ODIOT, Org. Magnetic Reson., 7, 2 (1975).
- 3) - H.O. HOUSE, A.V. PRABHU and W.V. PHILLIPS, J. Org. Chem., 41, 1209 (1976)
- 4) - L.M. JACKMAN and N.M. SZEVERENYI, J. amer. Chem. Soc., 99, 4954 (1977)
- 5) - L.M. JACKMAN and B.C. LANGE, J. amer. Chem. Soc., 103, 4494 (1981)
- 6) - P. FELLMANN, J.E. DUBOIS, Tetrahedron Lett., 247 (1977)
- 7) - R. MEYER, L. GORRICHON et P. MARONI, J. Organomet. Chem., 129, C7 (1977)
- 8) - M. MLADENOVA, B. BLAGOEV, M. GAUDEMAR, F. GAUDEMAR-BARDONE et J.Y. LALLEMAND, Tetrahedron 37, 2157 (1981)
- 9) - P. MARONI, Colloque franco-bulgare. Tryavna (Octobre 1980)
- 10) - J. BERTRAND, L. GORRICHON, P. MARONI, R. MEYER et L. VITEVA, Tetrahedron Letters, 23 1901 (1982).
- 11) - J.M. LEFOUR et A. LOUPY, Tetrahedron, 34, 2597 (1978).
- 12) - M.C. ROUX-SCHMITT, L. WARTSKI et J. SEYDEN-PENNE, J. Chem. Res.(S), 346(1980) et (M) 4141 (1980).

(Received in France 30 March 1982)