

REACTIVITE DES DERIVES ORGANOMANGANEUX—VIII¹

PRÉPARATION DE CÉTONES PAR ACYLATION D'ORGANOMANGANEUX. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'AGENT ACYLAN, DES SOLVANTS ET DES LIGANDS

G. FRIOUR, A. ALEXAKIS, G. CAHIEZ* et J. NORMANT*

Laboratoire de Chimie des Organo-Éléments Université P. & M. Curie, Tour 44, 4 place Jussieu 75230
Paris, Cédex 05, France

(Received in France 29 March 1982)

Abstract—The influence of the nature of acylating reagents, solvents and ligands on the preparation of ketones by acylation of organomanganese reagents is studied. Thus acid chlorides in ether, symmetrical acid anhydrides in ether or THF and mixed carboxylic-carbonic anhydrides (R'COOCOOEt) in ether are compared, they lead to the corresponding ketones with good or excellent yields. Some problems of reproducibility are encountered and discussed when mixed anhydrides R'COOCOOEt are used in THF. The addition of a great variety of cosolvents (e.g. C₆H₆, AcOEt, CO₂Et₂, CH₃CN, CH₂Cl₂, ...) to the reaction mixture before addition of the acylating reagent does not affect the yield of ketones. In comparison the complexation of organomanganese reagents by several ligands (e.g. Me₂S or Ph₃P) has no subsequent effect on their acylation. The main limitation for the choice of solvents or ligands is the use of amino derivatives which generally lead to a very low yield of ketones (e.g. C₆H₅N, TMEDA, Et₃N) or unreplicable yields (e.g. HMPA). Two applications of these studies are described:

—The stabilization of s or t-alkyl manganese derivatives by complexation which leads to the best yield of the corresponding ketones

—The use of a cosolvent in order to increase the yield when mixed anhydrides R'COOCOOEt are used in THF.

INTRODUCTION

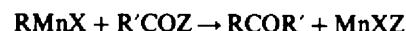
Les composés organomanganeux sont les intermédiaires effectifs de réactions catalysées par les halogénures manganeux (MnCl₂, MnI₂):

—couplage stéréospécifique d'iodo-alcènes en diènes par l'action d'organolithiens²

—réduction d'halogénures vinyliques ou aryliques par l'action d'organomagnésiens.³

Cependant, les organomanganeux mixtes RMnX et les manganates lithiens ou magnésiens R₂MnLi, R₂MnMgX, qui sont peu coûteux et de préparation aisée, ont surtout été étudiés et utilisés comme réactifs pour la synthèse organique. En effet, ils sont particulièrement intéressants puisqu'ils permettent de réaliser de nombreuses réactions dans des conditions opératoires très douces. Ainsi, ils sont carbonatés (CO₂),⁴ carboxyalkylés (ClCOOEt),⁵ hydroxyalkylés (R₂C=O et RCHO)⁶ et acylés (RCOZ)^{1,7,8,9} avec d'excellents rendements. Aux avantages précités, il faut ajouter leur grande sélectivité chimique: attaques sélectives de cét-aldéhydes⁶ et d'agents acylants portant en ω les fonctions les plus diverses (C=O, CH₂Cl ou Br, >C=CHCH₂X, COOR, HCOO⁻, CN, OR, SR etc.).^{8,10} Les dérivés organomanganeux sont donc particulièrement utiles lors de l'élaboration de structures complexes multifonctionnelles comme le montre leur utilisation récente pour la préparation de céto-stéroïdes.¹

La préparation de cétones par acylation de dérivés organomanganeux que nous avons précédemment décrite:^{1,7,8,9}



a fait l'objet d'une attention toute particulière en raison de son grand intérêt en synthèse.[†]

Dans cet article, nous rapportons les résultats obtenus quant à l'influence de la nature de l'agent acylant, des solvants et des ligands sur cette réaction. Le mécanisme de la réaction et l'influence de la nature de l'organomanganeux (RMnX, R₂Mn, R₂MnLi, R₂MnMgX) seront traités ultérieurement.

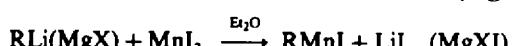
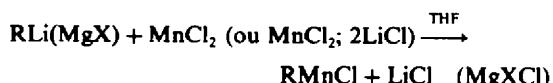
Tous les rendements indiqués correspondent, sauf indication contraire, à des produits isolés.

NATURE DE L'AGENT ACYLAN

Cette étude concerne l'influence de la nature de Z lors de la réaction:



Elle a été effectuée en utilisant des dérivés organomanganeux iodés (X=I) dans l'éther ou chlorés (X=Cl) dans le THF. Ces derniers sont préparés à partir de l'organolithien ou magnésien correspondant selon:



Au cours de cette étude, aucune différence n'a été observée entre les organomanganeux issus de lithiens et ceux issus de magnésiens.

[†]Les résultats relatifs à la préparation de cétones fonctionnelles seront publiés prochainement.¹⁰

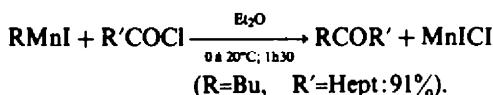
Tableau 1. Vitesse de formation des cétones à partir des chlorures d'acides à -50° :
 $\text{BuMnI} + \text{BuCOCl} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}, -50^\circ]{} \text{BuCOBu}$

t en minutes	Rdt% * en cétone	t en minutes	Rdt% * en cétone
10	33	50	89
20	65,5	60	88
30	74	90	92
40	85	240	94

* rendements obtenus par chromatographie en phase gazeuse
(étoile interne : undécane)

Chlorures d'acides $R'COCl$

(a) *Dans l'éther*. La préparation de cétones par action de chlorures d'acides sur les organomanganieux mixtes RMnI au sein de l'éther a déjà été décrite.^{7,8}



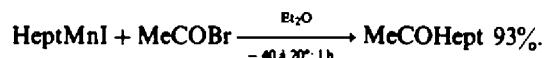
Elle s'effectue rapidement à température ambiante et ainsi qu'à basse température comme le montrent les résultats indiqués dans le Tableau 1.

Les résultats précédents (rendement à -50° et à $+20^\circ$) montrent que la température n'a aucun effet sur le rendement en cétone attendue.

Cette réaction permet d'obtenir, dans des conditions opératoires douces, un grand nombre de cétones

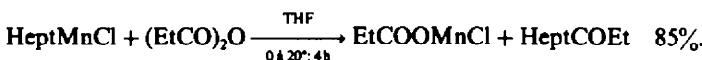
Bromures d'acides $R'COBr$

L'acylation des organomanganieux mixtes, dans l'éther, par les bromures d'acides conduit aux cétones correspondantes. Cette réaction est beaucoup plus exothermique que dans le cas des chlorures d'acides et doit être effectuée à froid (-40°). Les rendements en cétones sont comparables à ceux que l'on obtient à partir des chlorures d'acides:



Anhydrides symétriques $(R'CO)_2O$

Les anhydrides carboxyliques symétriques réagissent sur les organomanganieux mixtes dans l'éther (RMnI) ou dans le THF (RMnCl) pour conduire aux cétones correspondantes avec d'excellents rendements:



simples^{7,8} ou fonctionnelles^{6,10} avec d'excellents rendements. Elle a également été utilisée pour la préparation de céto-stéroïdes polyfonctionnels.¹

(b) *Dans le THF*. Contrairement à ce qui est observé dans l'éther, l'acylation d'un organomanganieux mixte (RMnCl) par les chlorures d'acides, au sein du THF, conduit à un faible rendement en cétones.

Dans ce cas, l'ouverture du THF par les chlorures d'acides est observée de façon prépondérante:



Cette réaction est connue pour être favorisée par la présence d'acides de Lewis comme ZnCl_2 ¹¹ et il n'est pas surprenant que les halogénures manganieux, qui sont également des acides de Lewis, aient un effet comparable.

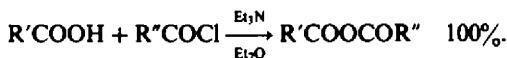
Il est cependant possible d'utiliser le THF comme ligand tout en obtenant de bons rendements en cétones (voir 3^e partie; influence des ligands).

Les rendements sont comparables à ceux que l'on obtient avec les chlorures d'acides, mais la réaction est plus lente qu'avec ces derniers. L'intérêt des anhydrides symétriques est surtout de permettre l'utilisation du THF comme solvant, ce qui n'est pas le cas des chlorures d'acides.

L'utilisation d'un seul des deux restes acyles de l'anhydride symétrique devient un inconvénient majeur lorsque ce dernier provient d'un acide carboxylique coûteux. Dans ce cas il est possible de récupérer quantitativement, après hydrolyse, l'acide carboxylique correspondant à ce deuxième reste acyle pour le recycler.

Anhydrides dissymétriques $R'COOCOR''$

Ces dérivés sont préparés facilement selon:

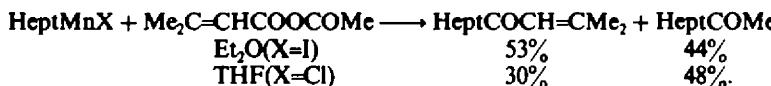


Ils présentent un intérêt par rapport aux anhydrides symétriques uniquement si leur attaque par les organomanganieux mixtes est régiosélective. En effet, le reste acyle $\text{R}'\text{CO}-$ d'un acide coûteux pourrait alors être utilisé complètement en sacrifiant le deuxième reste acyle $\text{R}''\text{CO}$ de coût négligeable.

[†]Dans la plupart des cas, la cétone est formée en 30 minutes à 20° .

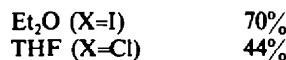
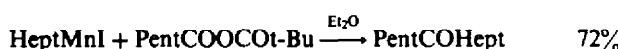
Les résultats obtenus montrent que lorsque $R''=Me$, le rendement de la réaction est bon, mais sa régiosélectivité est nulle:

Les rendements en cétones sont voisins de ceux que



Lorsque le groupe R" est plus encombrant (R"=t-Bu), la régiosélectivité s'améliore, mais les rendements en cétones attendues sont moyens quand la réaction est effectuée au sein de l'éther, et subissent une chute très nette lorsqu'elle se déroule dans le THF:

l'on obtient à partir des chlorures d'acides. La préparation des anhydrides mixtes $R'COOCOOEt$ s'effectue selon des conditions très douces et l'on peut les préférer aux chlorures d'acides lorsque ces derniers sont difficiles à obtenir. Néanmoins, les anhy-

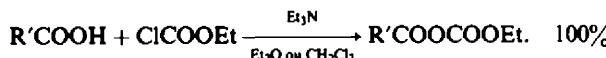


Les anhydrides dissymétriques carboxyliques-carboxyliques sont donc d'une utilisation délicate et, même dans les cas où leur utilisation est possible, les anhydrides symétriques et les chlorures d'acides leur sont supérieurs.

drides $\text{R}'\text{COOCOOEt}$, autres que α -éthyléniques ou aromatiques, doivent être conservés à froid (0 à -10°) pour éviter leur décomposition, bien que l'on puisse les manipuler sans difficulté à la température ambiante.

Anhydrides mixtes carboxyliques-carboniques

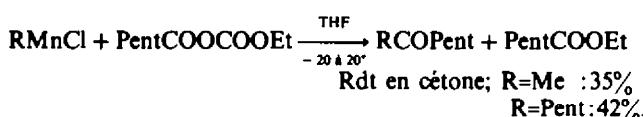
Ils sont préparés quantitativement selon¹²



(a) *Action de RMnI, dans l'éther, sur*

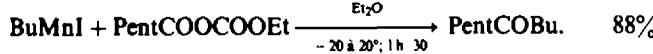
Dans l'éther, les anhydrides mixtes $R'COOCOOEt$ réagissent rapidement sur les organomanganéux

concernant la reproductibilité de cette réaction. En effet, nous observons régulièrement, à côté de la cétone obtenue avec un faible rendement (30-40%), la formation prépondérante d'ester d'éthyle:



RMnI pour conduire aux cétones correspondantes avec d'excellents rendements:

Les nombreux essais effectués afin de vérifier l'influence de chaque paramètre de cette réaction



†Comme avec les chlorures d'acides, la cétone est souvent formée en 30 min à 20°.

(température et durée de la réaction, pureté des réactifs et du solvant, concentration...) n'ont pas

Tableau 2. Vitesse de formation des cétones à partir d'anhydrides mixtes $R'COOCOOEt$, à -50° :

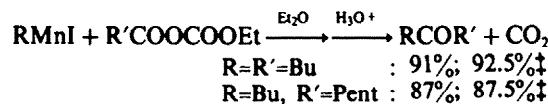


BUNIN + BUCCOCOOL		BUCOBu	
t en minutes	Rdt%* en cétone	t en minutes	Rdt%* en cétone
10	41	40	79
20	62	60	92
30	75	90	93

*rendements obtenus par chromatographie en phase gazeuse

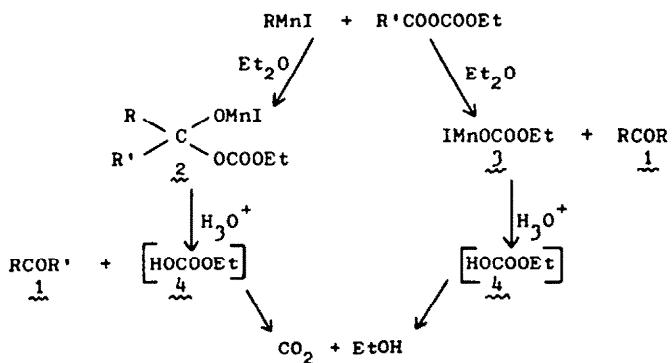
permis d'améliorer les résultats précédents et la cétone est toujours obtenue avec un faible rendement, même en faisant varier les groupes R (RMnCl) et R' (R'COOCOOEt).† Le seul paramètre qui n'a pas été vérifié concerne la nature du chlorure de manganèse; en effet, celui que nous avons utilisé en 1979 n'est plus commercialisé actuellement. Néanmoins, les sources actuelles de chlorure de manganèse ne permettent pas d'éviter la formation d'ester.‡

Si cette réaction n'est pas utilisable dans le THF seul, il est cependant possible d'obtenir la cétone attendue avec un bon rendement dans un mélange d'hexane et d'un minimum de THF comme le montre

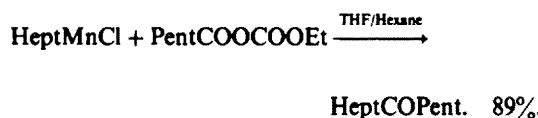


Par contre, lorsque l'ester est le produit principal de la réaction (dans le THF), le volume de gaz carbonique obtenu est plus faible ou nul.

Le dégagement de gaz carbonique peut s'expliquer par la formation simultanée, dans l'éther, de la cétone 1 et d'un éthoxy-carbonate manganéux 3§ ou bien par l'obtention d'un hémiacétalate manganéux§ qui serait stable dans le milieu; l'hydrolyse de 2 ou 3 conduit alors à un monocarbonate d'éthyle instable 4, lequel se décompose en éthanol et gaz carbonique:

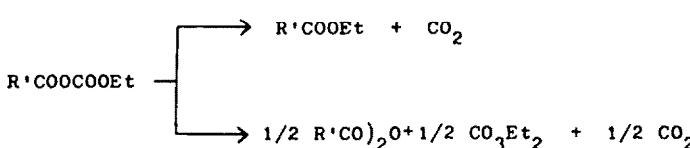


l'étude concernant l'influence des solvants sur cette réaction (v.i.)



Lorsque la réaction a lieu dans le THF, la formation prépondérante d'ester et le faible dégagement de gaz carbonique peuvent s'expliquer de deux façons:

—formation d'ester par décomposition de l'anhydride mixte R'COOCOOEt. Cette dernière est connue^{12,13} et peut s'effectuer de deux façons:



(c) *Discussion des résultats.* L'étude de cette réaction montre que lorsque la cétone est obtenue avec un bon rendement (Et₂O), on observe un important dégagement de gaz carbonique lors de l'hydrolyse acide du milieu réactionnel:

Dans les premiers cas, on obtient simultanément l'ester et le gaz carbonique, ce dernier étant formé avant hydrolyse. Il est cependant difficile d'expliquer la rapide décomposition de l'anhydride mixte dans le milieu réactionnel, surtout à froid (−50)!.†

†Lorsque R'=Ph ou Me₂C=CH, les rendements en cétones sont souvent nettement supérieurs (75–85%), bien que peu reproductibles.

‡La pureté du MnCl₂ ne semble pas en cause puisque l'emploi de MnCl₂ de pureté supérieure à 99% (selectipur Merck) ne permet pas d'améliorer les résultats.

§Rendement établi par mesure du volume de CO₂ recueilli.

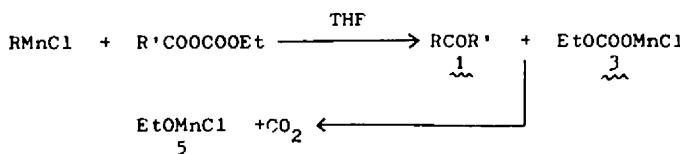
§L'étude du mécanisme de la réaction est actuellement en cours et sera publiée prochainement.

¶Il est également difficile d'expliquer que cette décomposition conduise uniquement à l'ester au lieu du mélange d'ester et d'anhydride généralement obtenu.

—formation d'ester par l'intermédiaire d'éthylate manganeux. Cette réaction serait initiée par la formation d'une faible quantité de cétone 1 et d'éthoxy-carbonate manganeux 3, lequel, dans le THF, se décomposerait en gaz carbonique et éthylate manganeux 5, contrairement à ce qui se produit dans l'éther (voir ci-dessus):

Anhydrides mixtes $R'COOCOOR''$; $R'' \neq Et$

Les anhydrides mixtes $R'COOCOOME$, $R'COOCOOi\text{-}Bu$, $R'COOCOOPh$, $R'COOCOSEt$ sont préparés comme $R'COOCOEt^{12}$ (v.s.). Ils sont très instables et contiennent, dès leur préparation, de l'ester provenant de leur décomposition.

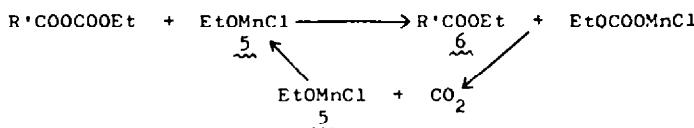


L'éthylate manganeux 5 ainsi formé réagit alors rapidement sur l'anhydride mixte pour conduire à l'ester d'éthyle 6.

Une quantité catalytique d'alcoolate **5** est suffisante puisqu'il est régénéré au cours de la réaction:

$R''=Me$: 20% d'ester $R'COOMe$
 $R''=Ph$: 50% d'ester $R'COOPh$
 $R'COOCOSeEt$: 100% de thioester $R'COSeEt$.

De plus, ils ne permettent pas d'améliorer les résultats



Bien que ces deux réactions permettent d'expliquer les résultats obtenus (dégagement de gaz carbonique et formation simultanée de cétone 1 et d'ester 6), la deuxième semble plus vraisemblable; de plus, l'attaque des anhydrides mixtes par les alcoolates manganeux est confirmée expérimentalement. En effet, la présence d'alcoolate $ROLi$ ou $ROMgX$ dans l'organométallique RLi ou $RMgCl$, qui sert à préparer l'organomanganeux, conduit à la formation de l'ester correspondant 7 à côté des produits habituellement formés 1 et 6.

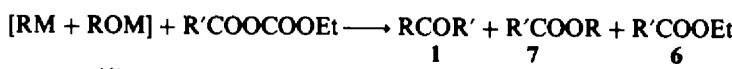
obtenus avec $R'COOCOOEt$:



PentCOPent.
28%

Thioesters $R'COSSR''$

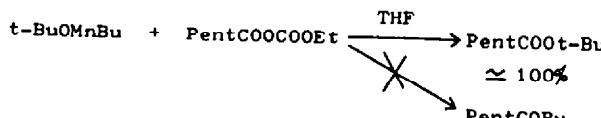
Ils ont déjà été utilisés comme agents d'acylation de dérivés organométalliques (Cu, Mg).¹⁵



1°) $M=Li, MgCl$
 2°) $M=MnCl$

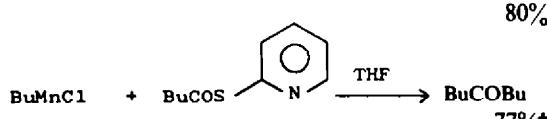
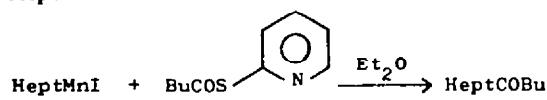
Enfin, l'action d'un anhydride mixte sur un alcooxy-alkylmanganéux conduit uniquement à l'ester:¹⁴

Ils réagissent avec les organomanganeux au sein de l'éther ou du THF pour conduire aux cétones cor-



Cette réaction montre que lorsque un alcoolate manganéux et un organomanganéux sont en compétition vis-à-vis d'un anhydride mixte, l'alcoolate réagit beaucoup plus rapidement.

respondentes:



†Rendements obtenus par CPV (étalon interne:undécane).

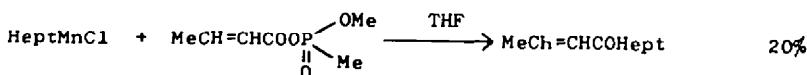
Les rendements en cétones sont bons, mais inférieurs à ceux que l'on peut obtenir à partir des chlorures d'acides ou des anhydrides mixtes et symétriques qui sont par ailleurs moins coûteux.

Agents acyclants divers

Les anhydrides carboxyliques-phosphoniques réagissent sur les organomanganéux $RMnCl$, dans le THF, pour conduire aux cétones correspondantes avec de faibles rendements:[†]

solvants ou ligands possédant une fonction amine exercent, d'une façon générale, une influence néfaste sur la réaction d'acylation des organomanganieux mixtes.

Cette étude montre bien la très grande sélectivité chimique des organomanganeux mixtes, puisqu'il est exceptionnel que des dérivés organométalliques soient utilisés sans inconvénient dans des solvants comme l'acétate d'éthyle, le carbonate d'éthyle ou l'acétonitrile.



Enfin, certains agents acylants ne réagissent pas sur les organomanganéux:

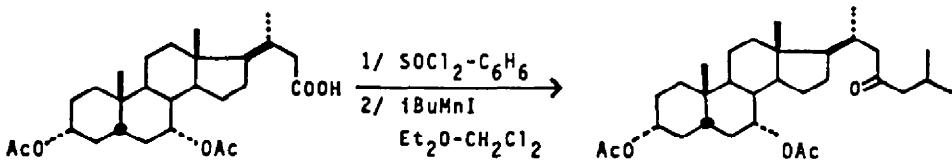
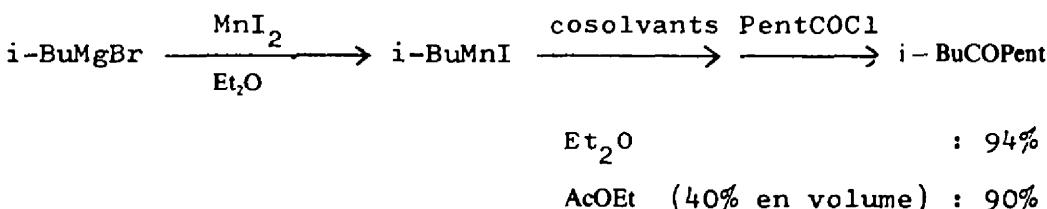


D'autres n'ont pu être préparés:



Chlorures d'acides (RMnI/Et₂O)

L'étude de l'influence de divers cosolvants sur la réaction d'acylation des organomanganieux mixtes RMnI, dans l'éther, conduit à des résultats semblables aux précédents. Seuls les résultats les plus remarquables (solvants réactifs) sont présentés ici:



932

INFLUENCE DES SOLVANTS

Anhydrides symétriques ($RMnCl/THF$)

L'influence de divers cosolvants sur la réaction d'acylation des organomanganneux mixtes RMnCl_2 par les anhydrides symétriques dans le THF est montrée dans le Tableau 3.

Les résultats obtenus montrent que la plupart des solvants usuels peuvent être utilisés lors de cette réaction sans en modifier le rendement. Ainsi, seule la pyridine provoque une chute nette du rendement en cétone (on observe un effet semblable avec des ligands azotés tels que la TMEDA et la triéthylamine, voir "Influence des Ligands"). Il semble que les

La dernière réaction utilise le chlorure de méthylène comme cosolvant afin de dissoudre le chlorure d'acide qui est très peu soluble dans l'éther.¹

L'absence de réaction entre l'organomanganéux et le chlorure de méthylène, malgré le grand excès de ce dernier, est remarquable. En effet, la plupart des dérivés organométalliques réagissent souvent violemment sur ce solvant, même en quantité équimoléculaire, pour conduire aux produits résultant de la décomposition de l'organométallique carbenoïdique correspondant.¹⁷

Anhydrides mixtes $R'COOCOOEt$ ($RMnCl/THF$)

L'acylation des organomanganœux RMnCl par les anhydrides mixtes, au sein du THF, conduit à de faibles rendements en cétones (30 à 40%) en dépit de nos résultats publiés en 1979⁹ qui n'ont pu être reproduits malgré de nombreux essais (v.s.).

†Des dérivés voisins ont déjà été utilisés comme agents acyclants.¹⁶

Tableau 3. Influence des solvants sur l'acylation des organomanganeux RMnCl par les anhydrides symétriques: $\text{RMgCl} \xrightarrow[\text{THF}]{\text{MnCl}, 2 \text{ LiCl}} \text{RMnCl} \xrightarrow{\text{cosolvant} (\text{R}'\text{CO})_2\text{O}} \text{RCOR}'$

R	R'	Cosolvant	THF/cosolvant en volume	Rdt % en* cétone
Hept	Et	O	—	85
Hex	Bu	Et_2O	1/6	75
Bu	Bu	Hexane	1/2	59
Hept	Et	CO_2Et_2	3/2	75
Hept	Et	Pyridine	3/2	38
Hept	Et	Isoprène	3/2	80
Hept	Et	Benzène	3/2	82
Hept	Et	AcOEt	3/2	75
Hept	Et	CH_3CN	3/2	78
Hept	Et	DMF	3/2	**
Hept	Et	Dioxane	3/2	**

*Les rendements n'étant pas optimisés, de faibles écarts ne sont pas significatifs.

**La réaction est extrêmement lente, elle n'a pas été poursuivie.

L'étude de l'influence de divers cosolvants sur cette réaction a permis d'améliorer très nettement le rendement en cétone attendue comme le montre le Tableau 4.

Les résultats obtenus montrent que la réaction évolue de la même façon, qu'elle soit effectuée dans le THF ou un mélange THF/Et₂O (essais 1 et 2). Cependant, le rendement en cétone s'améliore lorsque l'on diminue la quantité de THF:

—soit en opérant en milieu concentré dans le THF seul (essai 5)

—soit en utilisant le minimum de THF dans l'éther (essais 3 et 4).

Une amélioration semblable est observée lorsqu'un hydrocarbure saturé est ajouté à l'organomanganeux, préparé dans le THF ou un mélange THF/Et₂O (essais 6 et 7).

La combinaison des deux effets précédents, c'est-à-dire diminution de la quantité de THF et addition de pentane ou d'hexane, permet d'obtenir un bon rendement† en cétones (80–90%, essais 8, 9 et 10).

L'utilisation de solvant polaire ne conduit à aucune amélioration (essai 11) et même à une diminution du rendement en cétones (essais 12, 13 et 14).

Enfin, le remplacement du THF, dans le mélange THF/Et₂O, par le DME ou le tétrahydropyrane (THP) apporte peu d'amélioration; THP/Et₂O (50/50): 76% et DME/Et₂O (50/50): 60% (THF/Et₂O essais 2 et 3: 45 à 67%).

Il est très difficile d'expliquer les résultats obtenus avec le mélange THF/hexane. La diminution de la quantité de THF est évidemment favorable pour la formation de la cétone (essais 4 et 5), cependant, si le milieu réactionnel est trop concentré, le rendement

devient plus faible:



Cette chute de rendement provient sans doute de l'important effet exothermique et des difficultés d'agitation (milieu hétérogène) dûs à la forte concentration du milieu réactionnel. Dans ces conditions, le rôle de l'hexane pourrait être d'amortir l'effet exothermique de la réaction tout en ne modifiant pas la concentration du milieu RMnCl/THF puisque l'hexane n'est pas miscible avec ce dernier (milieu biphasé†). Bien qu'il soit difficile de conclure, tous les essais effectués sont compatibles avec cette hypothèse.

Cette étude a montré qu'il était possible d'utiliser les anhydrides mixtes pour acyler les organomanganeux RMnCl , préparés dans le THF, à condition d'ajouter un hydrocarbure saturé avant l'addition de l'anhydride mixte. Les cétones sont ainsi obtenues avec de bons rendements: 80 à 90% (Tableau 4; essais 8, 9 et 10).

Néanmoins, la préparation de l'organomanganeux RMnCl dans le minimum de THF (30 à 60 ml/50 mmoles) est souvent délicate en raison de l'hétérogénéité du milieu§ et l'addition de l'anhydride mixte est fortement exothermique malgré l'addition de pentane. Cette réaction est adaptée à la préparation de cétone en petite quantité et son utilisation semble réservée au laboratoire. En général, l'utilisation des chlorures d'acides, des anhydrides symétriques ou des anhydrides mixtes dans l'éther sera nettement préférée en raison des rendements et de la facilité de mise en œuvre de la réaction.

INFLUENCE DES LIGANDS

L'étude de l'influence de ligands sur la réaction des chlorures d'acides avec les organomanganeux mixtes RMnI dans l'éther est résumée dans le Tableau 5.

Il est remarquable que la cétone soit obtenue avec un excellent rendement en présence de THF comme ligand. Ce dernier n'est donc pas attaqué lorsqu'il est utilisé en petite quantité, contrairement à ce qui est observé quand on l'emploie comme solvant (v.s.).

†Les rendements obtenus en milieu THF/hexane sont comparables à ceux qui, décrits en 1979, n'ont pu être reproduits dans le THF seul.

‡Le milieu biphasé pourrait également, dans certains cas, permettre une répartition de l'anhydride mixte entre les deux phases.

§Contrôle difficile de l'effet exothermique à cause de la concentration et des difficultés d'agitation.

Tableau 4. Influence des solvants sur la réaction d'acylation des organomanganieux RMnCl^* par les anhydrides mixtes: $\text{RMnCl} \xrightarrow[\text{THF}^*]{\text{MeCl}_2, 2 \text{ LiCl}} \text{RMnCl} \xrightarrow{\text{cosolvants}} \text{PentCOOCOEt} \rightarrow \text{RCOPent (M=Li; MgX)}$

Essai N°	R	solvants *	quantité de solvants en ml **	Rdt % en cétone ***
1	Pent	THF	100	42
2	Pent	THF/Et ₂ O	50/50	45
3	Pent	THF/Et ₂ O	20/80	67
4	Me	THF/Et ₂ O	40/160	75
5	Hept	THF	65	67
6	Hept	THF/Et ₂ O/pentane	100/50/120	63
7	Pent	THF/Et ₂ O/pentane	40/50/120	79
8	Hept	THF/Et ₂ O/hexane	30/30/150	89****
9	Hept	THF/hexane	60/150	88****
10	Me	THF/hexane	50/150	81
11	Pent	THF/Et ₂ O/DMF	50/50/50	46
12	Pent	THF/Et ₂ O/dioxane	50/50/50	20
13	Pent	THF/Et ₂ O/CH ₃ CN	50/50/50	30
14	Pent	THF/Et ₂ O/carbonate d'éthylène glycol	50/50/50	30

* L'organomanganieux RMnCl est toujours préparé dans le THF seul ou dans un mélange THF/Et₂O lorsque l'organométallique de départ RM est en solution dans l'éther. Les autres solvants sont ajoutés avant l'addition de l'anhydride mixte.

** Volumes de solvants pour 50 mmoles de RMnCl , en tenant compte du solvant de l'organométallique de départ RM.

*** On observe généralement la formation d'ester PentCOOCOEt à côté de la cétone RCOPent. Les rendements des essais 4 et 10 sont obtenus par CPV (étoile interne : décane)

**** Le milieu réactionnel est biphasé : RMnCl/THF (couche inférieure) et hexane.

Ce résultat est intéressant pour ses applications en synthèse. En effet, il montre que l'on peut utiliser un organométallique RM (M=Li, MgX) en solution dans le THF pour préparer un organomanganieux RMnI ; 5 THF† puis de faire réagir celui-ci sur en chlorure d'acide pour obtenir la cétone correspondante avec un excellent rendement.

Avec la plupart des autres ligands (THP, DME, Ph₃P et Me₂S), on obtient également de bons rendements en cétone; le sulfure de méthyle peut présenter un intérêt particulier puisqu'il permet de solubiliser les organomanganieux mixtes. Par contre, le diméthoxyéthane provoque une décomposition partielle de l'organomanganieux mixte à température ambiante, ce qui abaisse légèrement le rendement en cétone. Cet effet inattendu est actuellement difficilement explicable.

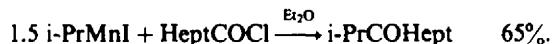
Le HMPT n'est pas utilisable car il conduit à des résultats non reproductibles. Enfin, l'utilisation de ligands aminés, tels que la TMEDA ou la triéthylamine provoque une chute spectaculaire du ren-

dement en cétone. Une action semblable est observée lorsque la pyridine est employée comme cosolvant, ce qui confirme l'effet néfaste des amines (voir Influence des Solvants).

APPLICATIONS DES EFFETS DE SOLVANTS ET LIGANDS

Stabilisation des organomanganieux secondaires s-RMnI préparés dans l'éther

Les organomanganieux secondaires sont stables dans le THF (RMnCl)^{4,18} mais se décomposent à partir de -30° quand ils sont préparés au sein de l'éther.⁸ Ceci conduit, dans le cas de l'acylation par les chlorures d'acides dans l'éther, à utiliser un excès d'organomanganieux secondaire afin de compenser sa décomposition partielle:⁸



Néanmoins, le rendement en cétone reste moyen. Cette étude a pour but de l'améliorer en utilisant un organomanganieux stabilisé par addition de ligands lors de sa préparation. Les résultats obtenus sont réunis dans le Tableau 6.

Tous les ligands utilisés, à l'exception du sulfure de méthyle, stabilisent l'organomanganieux i-PrMnI. Les

†Selon la concentration de l'organométallique RM de départ, il est possible d'utiliser une plus grande quantité de THF (RMnI ; 5 à 15 THF) sans observer de grande variation de rendement.

Tableau 5. Influence de divers ligands sur l'acylation des organomanganeux RMnI par les chlorures d'acides: $\text{BuLi} + \text{MnI}; x\text{L} \xrightarrow{\text{Et}_2\text{O}} \text{BuMnI}; x\text{L} \xrightarrow{\text{BuCOCl}} \text{BuCOBu}$

Nature du ligand L	Nombre d'équivalents (x) de L/BuMnI	Rdt % en cétone
-	0	92
THF	5	93
THP*	5	92
DME**	5	79
Et_3N	5	0
TMEDA	5	30
Ph_3P	2	84
Me_2S	5	98
HMPT***	4	(88)

* THP = tétrahydropyranne

** Le diméthoxyéthane provoque une décomposition partielle du BuMnI à température ambiante.

*** Avec le HMPT les rendements ne sont pas reproductibles; celui qui est indiqué ci-dessus est donné seulement à titre indicatif.

Tableau 6. Acylation d'organomanganeux secondaires stabilisés par complexation; influence sur le rendement en cétone: $\text{iPrMnI}; x\text{L} + \text{HeptCOCl} \xrightarrow{\text{Et}_2\text{O}} \text{i-PrCOHept}$

L (ligand)	x (L/i-PrMnI)	i-PrMnI/HeptCOCl	Température de décomposition ($^{\circ}\text{C}$) de i-PrMnI; xL	Rendement % en cétone
-	0	1	-30	40-48
-	0	1,5	-30	65
THF	5	1	-10	60
THF	5	1,5	-10	78
THF	5	2	-10	51
THF	15	1	-10 à -5	60
THP*	5	1	-20	58
Me_2S	5	1	-30	55
THT*	5	1	-10	62
HMPT	4	1	30	48**

* THP = tétrahydropyranne ; THT = tétrahydrothiophène

** Rendement moyen donné à titre indicatif car il est impossible d'obtenir des résultats reproductibles.

Résultats obtenus montrent que l'utilisation de ligands permet généralement d'améliorer le rendement en cétone. Ainsi, l'emploi d'un excès d'organomanganeux (1,5 équivalents) en présence de THF, comme ligand, conduit à un bon rendement en cétone (78%); cependant, un trop grand excès d'organomanganeux (deux équivalents) provoque une chute de rendement.

Cet effet bénéfique du THF semble particulièrement intéressant pour ses applications potentielles en synthèse.

Enfin, le HMPT s'avère, comme précédemment (voir Influence des Ligands), inutilisable en raison du manque de reproductibilité des résultats obtenus et du faible rendement en cétone.

Utilisation de MnCl_2 dans l'éther pour la préparation de cétones via les chlorures d'acides

Les organomanganeux mixtes RMnCl ne peuvent être préparés quantitativement dans l'éther car le chlorure de manganèse, qui sert à les préparer, est insoluble dans ce solvant. Il est pourtant intéressant

d'employer un organomanganéux chloré RMnCl à la place de son homologue iodé RMnI en raison de leurs prix respectifs.

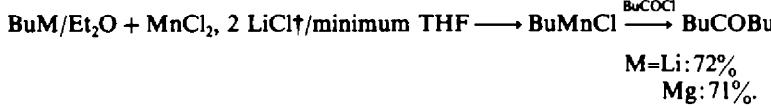
Les résultats précédents montrent que le THF n'est pas attaqué par les chlorures d'acides lorsqu'il est utilisé en faible quantité, comme ligand. Il était donc logique d'essayer d'acyler par les chlorures d'acides, au sein de l'éther, les organomanganéux mixtes RMnCl préparés dans le minimum de THF (30 ml/50 mmoles) à partir de MnCl_2 :

—Solubilisation des réactifs (CH_2Cl_2 pour les céto-stéroïdes¹)

—Stabilisation d'organomanganéux secondaires et tertiaires permettant une amélioration du rendement en cétones correspondantes

—Amélioration du rendement en cétones à partir d'anhydrides mixtes dans le THF par addition de cosolvants (hexane)

—Utilisation du MnCl_2 dans l'éther grâce à l'addition de ligands (THF; THP).



Les rendements en cétones, bien que corrects, sont nettement inférieurs à ceux que l'on obtient à partir de RMnI .

Enfin, le tétrahydropyrane (THP), utilisé comme cosolvant, permet de préparer l'organomanganéux RMnCl ; il est, de plus, difficilement attaqué par les chlorures d'acides et permet d'obtenir de meilleurs rendements que le THF:



Dans ce cas également, les rendements sont cependant moins bons que ceux que l'on obtient à partir de RMnI .

CONCLUSION

Cette étude montre que les dérivés organomanganéux sont acylés par la plupart des dérivés de type $\text{R}'\text{COZ}$ pour conduire aux cétones correspondantes avec de bons rendements. Néanmoins, il est préférable d'utiliser les chlorures d'acides (dans Et_2O) ou les anhydrides symétriques (dans Et_2O ou THF) car ces dérivés, peu coûteux, conduisent à des réactions faciles à mettre en œuvre qui permettent d'obtenir dans des conditions douces de très bons rendements en cétones. Dans quelques cas, lorsque les chlorures d'acides sont difficiles à préparer, les anhydrides mixtes $\text{R}'\text{COOCOOEt}$ (dans Et_2O) peuvent leur être préférés puisqu'ils sont obtenus dans des conditions très douces et conduisent à des rendements comparables en cétones.

La grande sélectivité chimique des organomanganéux est illustrée par le grand choix de solvants et ligands utilisables lors de cette réaction puisque certains sont même rarement employés en chimie organométallique (CH_2Cl_2 ; CH_3CN ; AcOEt ; CO_2Et_2 ...). En fait, la seule limitation porte sur les solvants ou ligands aminés (Et_3N , TMEDA, HMPT) qui provoquent une chute spectaculaire des rendements en cétones et sont à proscrire.

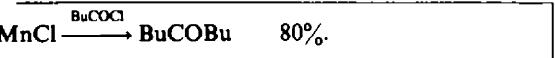
Les applications de la deuxième partie de cette étude sont nombreuses:

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote avec une agitation continue.

Préparations des organomanganéux mixtes

La préparation des organomanganéux mixtes, qui a déjà été décrite lors de précédentes publications (RMnI ,² RMnCl ³) est rappelée ci-après.



—Préparation des organomanganéux mixtes RMnI dans l'éther

A 50 mmoles d'iodure de manganèse⁴ en suspension dans 80 ml d'éther anhydre, on ajoute à 0°, 50 mmoles d'organolithien ou magnésien. L'agitation est ensuite poursuivie pendant 20 mn à température ambiante (dans le cas des organomanganéux secondaires et tertiaires, l'addition est effectuée à -40° puis on agite 1 h à -30°). L'organomanganéux RMnI est obtenu sous la forme d'une suspension beige-marron ou d'une solution marron (parfois rougeâtre), à l'exception des manganéux aromatiques qui sont souvent de couleur verdâtre.

—Préparation des organomanganéux mixtes RMnCl dans le THF

A une suspension de 50 mmoles de chlorure de manganèse (avec RLi) ou à une solution de 50 mmoles du complexe $\text{MnCl}_2, 2\text{LiCl}$ ⁵ (avec RMgX) dans 80 ml de THF anhydre, on ajoute à 0°, 50 mmoles d'organolithien ou magnésien. Après 15 mn à température ambiante, on obtient une solution d'organomanganéux RMnCl dont la couleur varie du jaune au marron foncé.

Acylation des organomanganéux mixtes

Les trois modes opératoires suivants sont représentatifs de l'ensemble des réactions d'acylation effectuées lors de la présente étude. La préparation de cétones à partir de chlorures d'acides a déjà été décrite.⁶

—Action des chlorures d'acides $\text{R}'\text{COCl}$ sur les organomanganéux mixtes RMnI dans l'éther⁷

A une suspension (ou une solution) de 52 mmoles d'organomanganéux mixtes RMnI dans 80 ml d'éther, on ajoute à -10°, 50 mmoles de chlorure d'acide dissous dans 25 ml d'éther anhydre. Après 10 mn à -10°, l'agitation est poursuivie pendant 2 h à la température ambiante. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé avec 80 ml d'HCl 1N. La phase aqueuse est décantée et extraite à l'hexane (2 x 50 ml). Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution diluée de NaHSO_3 (ou $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) puis avec une solution saturée de NaHCO_3 (40 ml) avant d'être séchées sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés sous pression réduite et la cétone est isolée par distillation.

¹Formation d'un "ate" complexe MnCl_4Li_2 , soluble dans le THF.

²Le MnI_2 est facilement préparé par action de l'iode sur le manganèse métallique (en plaques) au sein de l'éther anhydre à température ambiante. Il est ensuite isolé par filtration.

³Ce complexe est préparé par dissolution des sels correspondants, dans le THF, à température ambiante.

—Action des anhydrides mixtes $R'COOCOOEt$, symétriques $(R'CO)_2O$ et dissymétriques $R'COOCOR''$ sur les organomanganeux mixtes $RMnI$ dans l'éther

Toutes ces réactions sont effectuées selon le même mode opératoire que celui qui est décrit pour les chlorures d'acides.

—Action des anhydrides symétriques $(R'CO)_2O$ sur les organomanganeux mixtes $RMnCl$ dans le THF

Une solution de 52 mmoles d'organomanganeux $RMnCl$ dans 80 ml de THF est additionnée, à 0°, de 50 mmoles d'anhydride $(R'CO)_2O$ dissous dans 25 ml de THF anhydre. Après 4 à 5 h à la température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 80 ml d'HCl 1N et décanté. La phase aqueuse est extraite à l'hexane (3 × 50 ml) puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de K_2CO_3 (2 × 40 ml) et séchées sur $MgSO_4$. Les solvants sont alors évaporés sous pression réduite et la cétone est isolée par distillation.

—Action des anhydrides mixtes $R'COOCOOEt$ sur les organomanganeux mixtes $RMnCl$ dans un mélange THF-Hexane

A 52 mmoles du complexe $MnCl_2$; 2 LiCl préparé dans le minimum de THF (40 ml), on ajoute à 0°, 52 mmoles d'organolithien ou magnésien en solution dans l'éther, l'hexane ou le THF. Après 20 mn à la température ambiante, on obtient ainsi 52 mmoles d'organomanganeux mixte $RMnCl$ dans le minimum de solvant (THF ou mélange THF-Et₂O 60 ml). On ajoute alors 120 ml d'hexane puis le milieu réactionnel bi-phased ainsi obtenu est additionné, à -40°, de 50 mmoles d'anhydride mixte $R'COOCOOEt$ dissous dans 30 ml d'hexane. Après 15 mn à -40°, on laisse le milieu réactionnel se réchauffer à la température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant 2 h avant d'hydrolyser avec 80 ml d'HCl 1N. La phase aqueuse est ensuite décantée, extraite à l'hexane (50 ml) puis les phases organiques sont lavées à l'eau (50 ml) et séchées sur $MgSO_4$. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et la cétone est isolée par distillation.

Influence des solvants et des ligands

—Influence des solvants

Les cosolvants (AcOEt, CH₃CN, CH₂Cl₂ etc...) sont additionnés à l'organomanganeux $RMnCl$ ou $RMnI$ à -40°. Après 15 mn à cette température, on ajoute l'agent acylant entre -30 et -20°. La réaction est ensuite poursuivie selon le mode opératoire habituel.

—Influence des ligands

Les ligands sont ajoutés à la suspension d'iodure de manganèse dans l'éther à la température ambiante. L'iodure de manganèse complexé "MnI₂, xL" est ensuite utilisé selon le mode opératoire habituel.

Anhydrides dissymétriques $R'COOCOR''$

Ils sont préparés selon le même mode opératoire que pour les anhydrides mixtes¹² $R'COOCOOEt$ en utilisant le chlorure d'acide $R'COCl$, en quantité stoechiométrique, à la place du chloroformate d'éthyle.

Toutes les cétones obtenues au cours de cette étude ont déjà été décrites¹³ ou ont été comparées à des authentiques commerciaux, sauf:

Décanone-5

PE/12 = 86-87°; $n_D^{20} = 1,4240$; IR νC=O: 1715 cm^{-1}
RMN: 0.90, t, 6H (CH₃); 1.2 à 1.6, m, 10H (CH₂); 2.33, t, 4H (CH₂CO). Littérature¹⁹: PE/13: 90°; $n_D^{20} = 1,4234$.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Cahiez, *Tetrahedron Letters* 1239 (1981).
- ²G. Cahiez, D. Bernard et J. F. Normant, *J. Organometal. Chem.* 113, 99 (1976).
- ³G. Cahiez, D. Bernard et J. F. Normant, *J. Organometal. Chem.* 113, 107 (1976).
- ⁴G. Friour, G. Cahiez, A. Alexakis et J. F. Normant, *Bull. Soc. Chim. France II*, 515 (1980).
- ⁵G. Cahiez et J. F. Normant, *Bull. Soc. Chim. France II*, 570 (1977).
- ⁶G. Cahiez et J. F. Normant, *Tetrahedron Letters* 3383 (1977).
- ⁷G. Cahiez, A. Masuda, D. Bernard et J. F. Normant, *Tetrahedron Letters* 3155 (1976).
- ⁸G. Cahiez, D. Bernard et J. F. Normant, *Synthesis* 130 (1977).
- ⁹G. Cahiez, A. Alexakis et J. F. Normant, *Synthetic Commun.* 9, 639 (1979).
- ¹⁰G. Friour, G. Cahiez et J. F. Normant, Résultats non publiés.
- ¹¹J. B. Cloke et J. Pilgrim, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 2667 (1939); ¹²M. S. Newman et J. H. Wotiz, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1294 (1949).
- ¹³D. S. Tarbel et Na Leister, *J. Org. Chem.* 23, 1149, 1950 et références citées.
- ¹⁴D. S. Tarbel et J. A. Price, *J. Org. Chem.* 22, 245 (1957); ¹⁵D. S. Tarbell et E. J. Longosz, *J. Org. Chem.* 24, 774 (1959); ¹⁶J. M. Domagala, *Tetrahedron Letters* 4997 (1980).
- ¹⁷G. Cahiez et J. F. Normant, résultats non publiés.
- ¹⁸R. J. Anderson, C. A. Henrick et L. D. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3654 (1974).
- ¹⁹A. S. Kende, D. Scholtz et J. Schneider, *Synthetic Commun.* 8, 59 (1978).
- ²⁰J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. France* 1520 (1967); ²¹G. Köbrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 6, 41 (1967) et 11, 473 (1972).
- ²²H. Tamura et J. Kochi, *J. Organomet. Chem.* 29, 111 (1971).
- ²³V. Franzen, *Chem. Ber.* 87, 1478 (1954).