

SYNTHESE DIRECTE DE CETONES PAR REACTION DE REFORMATSKY

MONCEF BELLASSOUED et MARCEL GAUDEMAR

*Université de Paris VI, Laboratoire de Synthèse Organométallique, 11, Quai Saint-Bernard,
 Bâtiment F, 75230 — Paris Cedex 05 (France)*

(Reçu le 16 mai 1974)

Summary

The Reformatsky reaction of nitriles, with α -bromo salts $\text{Br}\overset{|}{\text{C}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$, gives, after neutral hydrolysis, ketones in good yield. Nitriles with particularly mobile α hydrogens, such as benzyl cyanide, react in the same way.

The reaction mechanism has been studied.

Résumé

La réaction de Reformatsky sur les nitriles, étendue aux α -bromosels $\text{Br}\overset{|}{\text{C}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$, conduit curieusement après hydrolyse neutre à des cétones avec de bons rendements. Les nitriles ayant en α des hydrogènes particulièrement mobiles, tel que le cyanure de benzyle, réagissent de la même façon.

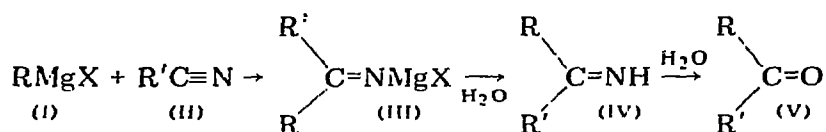
Le processus de la réaction est étudié.

Introduction

Dans un travail précédent, nous avons montré l'intérêt que présentent, dans la réaction de Reformatsky, les α -bromosels $\text{Br}\overset{|}{\text{C}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$. En effet, ces derniers réagissent sur les aldéhydes et cétones en présence de zinc, pour conduire directement, après les traitements appropriés, aux β -hydroxyacides correspondants [1]. Dans ce mémoire, nous décrivons la réactivité de ces bromosels vis-à-vis de la fonction nitrile.

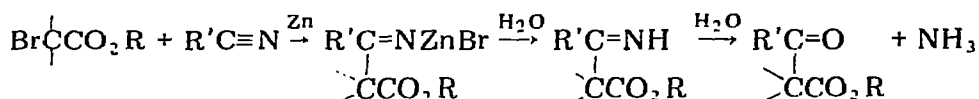
Résultats expérimentaux

Parmi les nombreuses méthodes de synthèse de cétones, la réaction des organomagnésiens sur les nitriles, découverte par Blaise en 1901, est une des plus anciennes [2, 3].



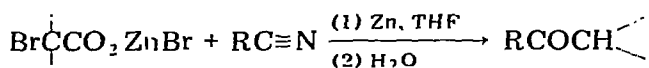
Le passage, au moment de l'hydrolyse, par l'intermédiaire IV a été démontré et plusieurs cétimines aromatiques ont été ainsi isolées [4].

Cette réaction a été étendue aux α -bromesters. Il se forme un dérivé imino-halo-zincique hydrolysé en cétoester par l'eau neutre [5].



Le passage à l'acide libre, puis une décarboxylation, fournissent la cétone cherchée.

En effectuant cette dernière réaction à partir des bromosels et après hydrolyse par l'eau neutre, nous avons obtenu directement des cétones avec de bons rendements suivant le schéma:



Les résultats sont groupés dans le Tableau 1.

Il est connu que les nitriles ayant en α des hydrogènes particulièrement mobiles, tel que le cyanure de benzyle, n'additionnent pas les réactifs de Grignard [6]. Dans notre cas, la réaction entre le cyanure de benzyle et divers bromosels conduit, dans chaque cas, à la cétone correspondante.

Réactions à partir des acides bromacétique et α -bromopropionique

Opposés aux nitriles, les sels bromozinciques de ces α -bromacides refusent d'attaquer le zinc. Seule l'addition d'une quantité stoechiométrique de LiBr (ou NaBr) a permis de préparer les cétones correspondantes.

L'effet favorable de ces sels a déjà été mentionné à propos de l'action de $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{ZnBr}$ sur les aldéhydes et cétones [1]. Nous avons alors rapporté que les bromosels alcalins $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{M}$ ($\text{M} = \text{Na}, \text{Li}$) réagissaient sur les dérivés carbonylés, en présence de zinc et de ZnBr_2 , pour conduire aux β -hydroxyacides normalement attendus, comme le faisait $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{ZnBr}$ en présence de LiBr ou NaBr.

Ce n'est plus le cas pour les nitriles qui, opposés à Zn, ZnBr_2 et $\text{Br}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}\text{CO}_2\text{M}$ (avec $\text{M} = \text{Li}$ ou Na), ne réagissent pas. Ainsi, notre hypothèse [1] selon laquelle les deux couples $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{ZnBr} + \text{MBr}$ et $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{M} + \text{ZnBr}_2$ ($\text{M} = \text{Li}$ ou Na) étaient identiques, n'est pas confirmée.

Influence de divers facteurs

Le solvant. La réaction est régulière dans le THF. Divers essais réalisés dans le méthylal et dans le benzène sont restés négatifs, même en présence de LiBr.

La température. La réaction, effectuée en une seule étape, ne se fait qu'à l'ébullition du THF. Il est toutefois possible de préparer l'organozincique $\text{BrZn}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$ puis de le faire réagir avec les nitriles à basse température.

TABLEAU 1

CETONES OBTENUS LORS DE LA REACTION $\text{BrC}(\text{CO}_2\text{ZnBr})\text{RC}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{(2) H}_2\text{O}]{\text{(1) Zn, THF}} \text{R-CO-CH}_2\text{-C(=O)R}$

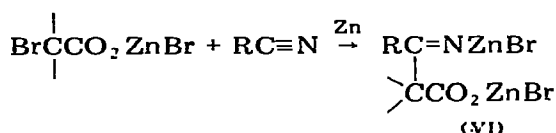
α -Bromacides	Nitriles	Cétones ^a	Rdt. ^b (%)	Eb. (°C/ mmHg)	d_4^{25}	n_D^{25}
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	68	108-109/12	1.519	0.9878
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	77	115/12	1.5065	0.9723
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CO}$	77	140	1.404	0.8148
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCN}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	68	134	1.4035	0.8088
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CCN}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	63	145	1.412	0.8199
$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$	68	95/12	1.5145	0.9857
$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$	63	70-72/0.1	1.504	0.9745
$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	70	80/0.5	1.510	0.9679
$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	74	84-86/0.1	1.4993	0.9557
$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	68	164	1.410	0.8088
$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCN}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	71	146	1.4075	0.8057
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	11	120-123/0.1 P.F. = 53°		
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	43	120-124/0.1 P.F. = 33°		
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	CH_3CN	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_3$	41	100/12	1.5155	1.0081
$\text{CH}_3\text{C}(\text{Br})\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$	Mélange de nitrile et de cétone				
$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$	Mélange de nitrile et de cétone				

^a La structure des différentes cétones a été vérifiée par RMN, IR, comparaison avec des échantillons purs et par analyse élémentaire. ^b Les rendements sont calculés par rapport aux α -bromacides mis en oeuvre.

Le métal. Le zinc, employé à l'origine, peut être remplacé par le magnésium ou l'aluminium sans grand avantage.

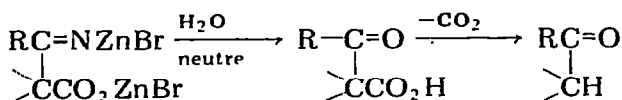
Etude du processus réactionnel

Afin d'élucider le processus de formation de ces cétones, nous avons formulé quelques hypothèses que nous avons essayés d'infirmer ou de confirmer expérimentalement.



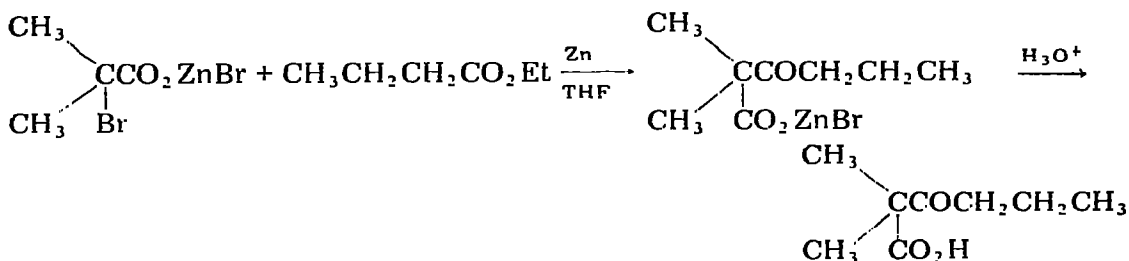
Le passage par l'intermédiaire VI est très probable car le spectre infrarouge du mélange réactionnel présente les bandes caractéristiques des groupements C=N et CO₂ZnBr. Cependant, l'ambiguïté réside dans le précurseur obtenu après hydrolyse neutre et qui conduit à la cétone.

(1) Il se formerait tout simplement un β-cétoacide qui se décomposerait à la température ambiante, pour donner la cétone correspondante.



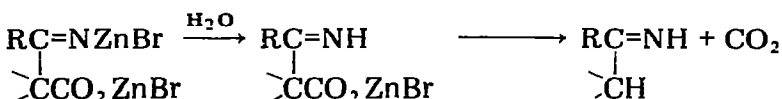
Deux faits semblent infirmer cette hypothèse:

- seule une hydrolyse acide permet de libérer les acides carboxyliques de leurs sels zinciques RCO₂ZnBr.
- les bromosels tertiaires réagissent sur les esters, en présence de zinc, pour conduire, après hydrolyse acide, aux β-cétoacides normalement attendus et faciles à isoler sans décarboxylation.



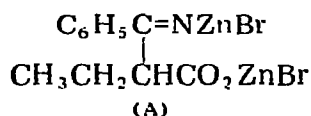
(2) L'ammoniac, libéré au moment de l'hydrolyse de la fonction imine, serait responsable de la décomposition du groupement CO₂ZnBr. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons ajouté une solution ammoniacale au β-cétosel préparé comme précédemment. On retrouve, en fin de l'essai, le céto-sel de départ

(3) Passage, par un dérivé iminoselzincique qui se décomposerait spontanément en cétimine, elle-même hydrolysée en cétone. Le gaz carbonique formé, réagirait sur l'hydroxyde de zinc pour donner du carbonate de zinc.

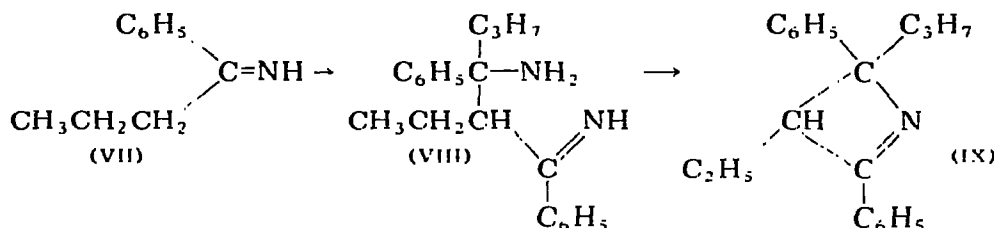


Nous isolons effectivement ZnCO_3 , après hydrolyse neutre, sous forme d'une poudre blanche insoluble.

D'autre part, en vue d'atteindre la cétimine correspondante, nous avons traité le mélange réactionnel contenant (A) par un courant de gaz chlorhydrique



sec afin de passer au chlorhydrate. Après les traitement usuels, nous avons isolé un composé dont la structure probable est IX.



Le spectre infrarouge présente une bande à 1630 cm^{-1} caractéristique de la fonction $\text{C}=\text{N}$ et les bandes caractéristiques du noyau benzénique. Le spectre de RMN est en accord avec la formule proposée.

Par ailleurs, la présence de tels produits a déjà été signalé par Moureu et Mignonac dans leurs essais sur la préparation des cétimines [4].

Il nous est donc impossible de proposer un processus réactionnel certain rendant compte de la formation directe de ces cétones, en milieu neutre, avec formation de carbonate de zinc. Toutefois, dans l'état actuel de nos recherches, nous retenons l'hypothèse 3 comme base de travail.

Conclusion

Nous avons mis au point une nouvelle méthode simple et rapide de synthèse de cétones. De plus, cette méthode est générale car elle permet la préparation de cétones encombrées ainsi que celles impossibles à obtenir par la réaction classique de Blaise.

D'autre part, notre méthode paraît très avantageuse chaque fois que l' α -bromacide et le nitrile sont commerciaux.

Partie expérimentale

Les nitriles et les α -bromacides que nous avons utilisés sont des produits commerciaux.

Les bromosels $\text{Br}\overset{|}{\text{C}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$ sont préparés selon une méthode déjà décrite [1] à partir de 0.1 mol de bromure d'allyle, 0.1 mol de zinc, 0.08 mol d' α -bromacide et 60 cm^3 de THF anhydre.

Synthèse des cétones. Au bromosel-zincique fraîchement préparé, on ajoute 0.08 mol de zinc (5.2 g), 0.08 mol de nitrile et quelques milligrammes de HgI_2 .

Le mélange est alors chauffé à reflux jusqu'à disparition du zinc (deux heures environ).

Afin d'éviter la formation de ZnCO_3 insoluble, l'hydrolyse est effectuée avec une solution d'acide sulfurique diluée (jusqu'à pH acide) bien que l'hydrolyse neutre conduise elle aussi directement à la cétone. La phase organique est alors extraite à l'éther, traitée par une solution diluée de soude pour éliminer les traces d' α -bromacide qui n'ont pas réagi, puis séchée sur MgSO_4 . Après élimination du solvant, le produit est distillé.

Bibliographie

- 1 M. Bellassoued, R. Couffignal et M. Gaudemar, J. Organometal. Chem., 61 (1973) 9.
- 2 E.E. Blaise, C.R. Acad. Sci., Paris, 132 (1901) 38.
- 3 E.E. Blaise, C.R. Acad. Sci., Paris, 133 (1901) 1217.
- 4 C. Moureu et G. Mignonac, C.R. Acad. Sci., Paris, 156 (1913) 1801.
- 5 H.B. Kagan et Y. Heng Suen, Bull. Soc. Chim. Fr., (1966) 1819.
- 6 A. Kirmann et J. Rabesiaka, Bull. Soc. Chim. Fr., (1968) 4908.