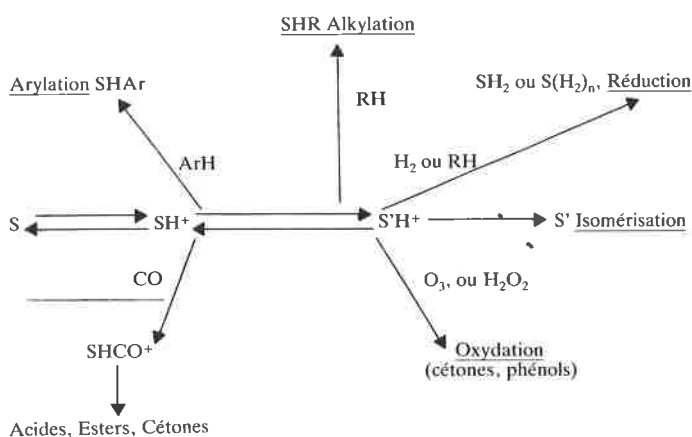


Réactivité de substrats organiques sous forme protonée

J.C. Jacquesy

Les superacides [1] qui sont, par définition, des systèmes plus acides que l'acide sulfurique pur sont capables de protoner tout substrat organique, même un hydrocarbure saturé. Les réactions observées dans ce cas (isomérisation, désalkylation, oligomérisation...) font intervenir des ions carbonium [2, 3], le plus simple étant l'ion méthonium CH_3^+ .

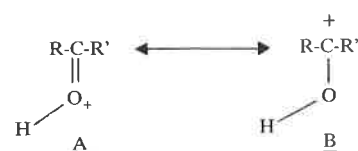
Les composés fonctionnalisés, plus basiques, sont mono- ou polyprotonés dans les mêmes conditions, les espèces résultantes très réactives donnent lieu à des réactions nouvelles souvent très sélectives dont quelques-unes sont schématisées ci-dessous :



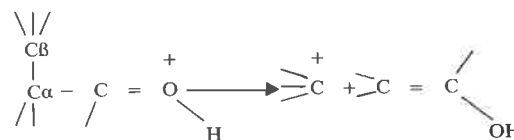
Nous nous sommes limités dans ce mémoire, pour illustrer les possibilités offertes en synthèse par ces milieux, à quelques réactions observées sur des cétones et des composés aromatiques.

Réactivité des dérivés carbonyles

Lorsqu'une cétone est placée en milieu superacide, elle se trouve essentiellement sous forme protonée, A et B étant les formes limites du cation résultant [4]. Aucune énolisation n'est observée dans ces conditions.



Si la forme A reflète la conservation du caractère de double liaison de la liaison C-O, la forme B permet de rendre compte de son comportement. Des calculs d'orbitales moléculaires ont montré qu'il existe une déficience électronique au niveau du carbone porteur de l'oxygène, déficience très accusée au niveau de l'orbitale p_z [5]. Il en résulte un affaiblissement des liaisons en β du CO, ce qui entraîne des réactions de rupture en β [6].



Ces ruptures sont facilitées quand l'orbitale p_z et la liaison qui doit migrer sont dans le même plan. Ces coupures dégradatives dans le cas des cétones simples ne le sont plus si l'ion carbénium et l'énol intermédiaire restent liés. Par exemple, la pregnane-3,20 dione (figure 1, 1a), placée dans HF-SbF_5 , conduit à un mélange des quatre cétones (figure 1, 1a, 2a, 3a, 4a) en équilibre dans le milieu [7].

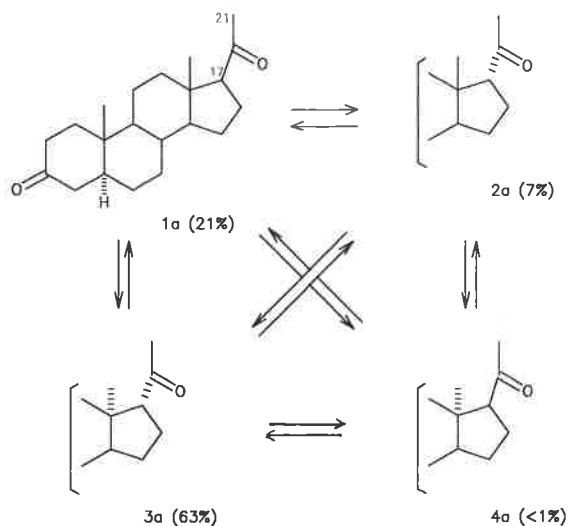
On observe donc une épimérisation en α et/ou en β du carbonyle.

L'emploi d'une cétone deutériée (en 17 et 21) montre qu'il y a conservation du deutérium dans les produits, ce qui implique que le passage de 1a à 2a (figure 1) ne résulte pas d'une énolisation classique, par coupure d'une liaison C-H en α du CO.

La réaction observée s'explique par la coupure de la liaison $\text{C}_{13}-\text{C}_{17}$: l'ion ouvert résultant 1c (figure 1) conduit par reformature sous ses différentes conformations aux quatre produits.

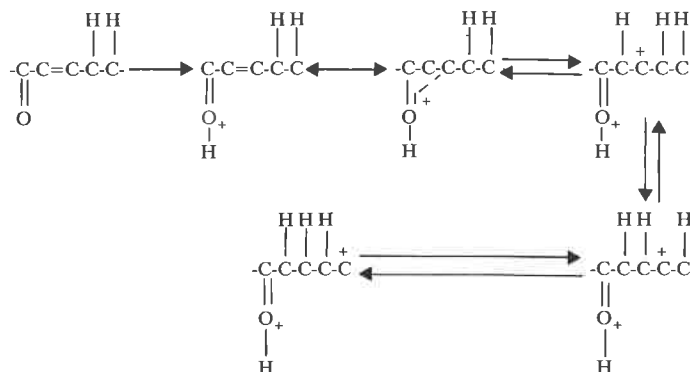
Ce type de réaction permet donc de réaliser l'inversion de configuration d'un carbone quaternaire en β d'un carbonyle.

Un autre exemple nous est fourni par le camphre (figure 2, 5) qui conduit, dans HF-SbF_5 , à des cétones isomères (figure 2, 6) (12 %), (figure 2, 7) (27 %) et à un produit de déshydrogénation (figure 2, 8) (20 %) [8]. Le mécanisme postulé fait intervenir initialement une coupure en β du carbonyle, malgré une géométrie peu favorable que doit compenser la diminution des tensions dans l'ion ouvert. Il en résulte une racémisation du camphre, beaucoup plus rapide que le processus d'isomérisation en cétones (figure 2, 6 et 7). L'énone (figure 2, 8) est un produit secondaire formé par déshydrogénation et réarrangement de la cétone (figure 2, 6).



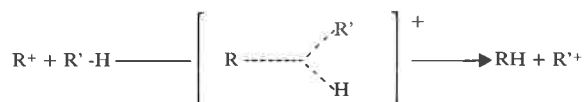
Cétones α,β -éthyléniques

Alors qu'en milieu acide "classique" une énone conjuguée donne lieu à une énolisation, en milieu superacide elle se trouve sous forme d'ion hydroxyallyle stable [9].

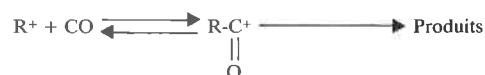


Dans les milieux les plus acides comme HF-SbF_5 , une seconde protonation peut intervenir [9], l'ion résultant évoluant rapidement le long du squelette par une succession de protonations-déprotonations (ou par migration d'hydrures) et être, éventuellement, piégé par des réactifs divers :

- réducteurs (hydrocarbure, hydrogène) [10]



- oxyde de carbone [11]



La réduction des énonés (figure 3, 9 et 10) conduit à 0 °C, dans HF-SbF_5 et en présence de cyclohexane, aux cétones saturées (figure 3, 11, 12 et 13) [12].

L'obtention de la cétone (figure 3, 12), résulte d'un réarrangement classique d'un ion cyclohexyle en un ion méthylcyclopentyle suivi d'une réduction.

Il semble que la nature de la jonction des cycles soit déterminée par des facteurs thermodynamiques, puisque décalone *trans* et indanone *cis* sont les produits obtenus.

L'emploi comme réducteur de cyclohexane perdeutérié permet d'obtenir des cétones monodéutériées (85 à 94 % d_1) et de déterminer les sites de réduction :

- en série décaline, la réduction s'effectue au niveau d'ions secondaires (figure 3, 14) en position 6 (0,66 atome incorporé) ou en position 7 (0,28 atome incorporé), aussi éloignés que possible du carbonyle protoné ;

- en série indane, c'est surtout l'étape de réduction en position 8 (0,65 atome incorporé) qui fixe la nature de la jonction des cycles, la réduction en position 2 ne conduisant qu'à 0,15 atome incorporé (ion 15).

La carbonylation des mêmes substrats, la réaction étant effectuée sous oxyde carbone, permet d'accéder aux esters méthyliques (figure 3, 16 et 17, et 18) après piégeage par le méthanol [13].

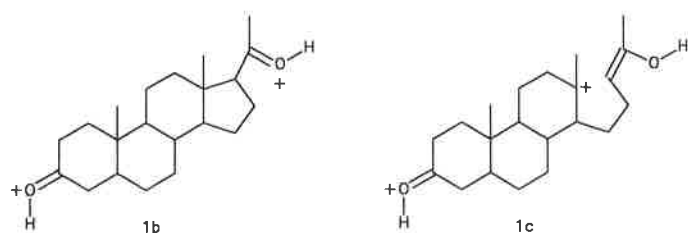
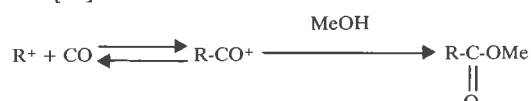


FIGURE 1.

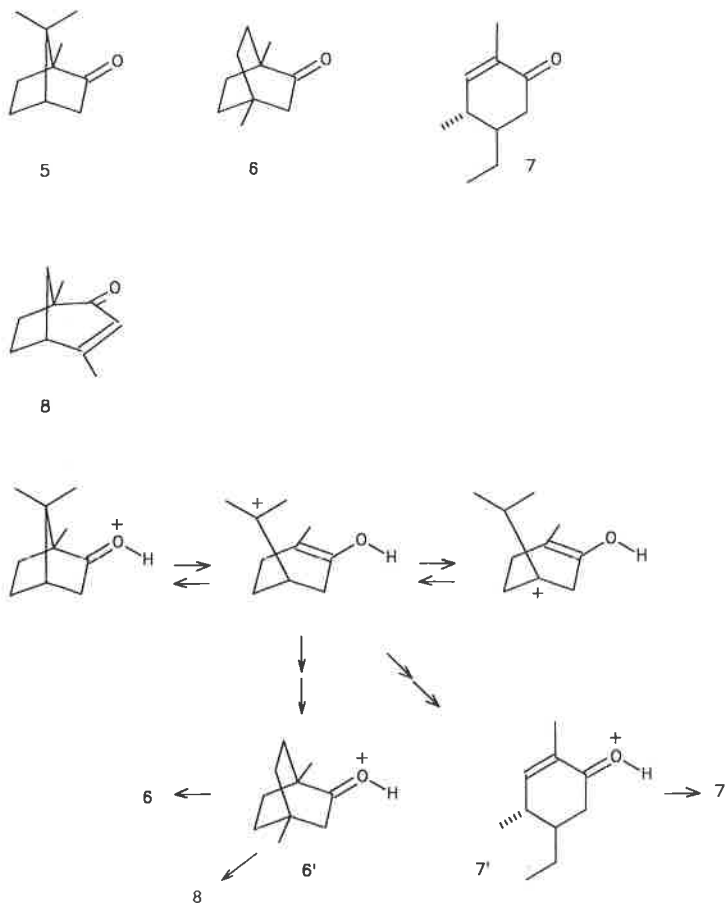


FIGURE 2.

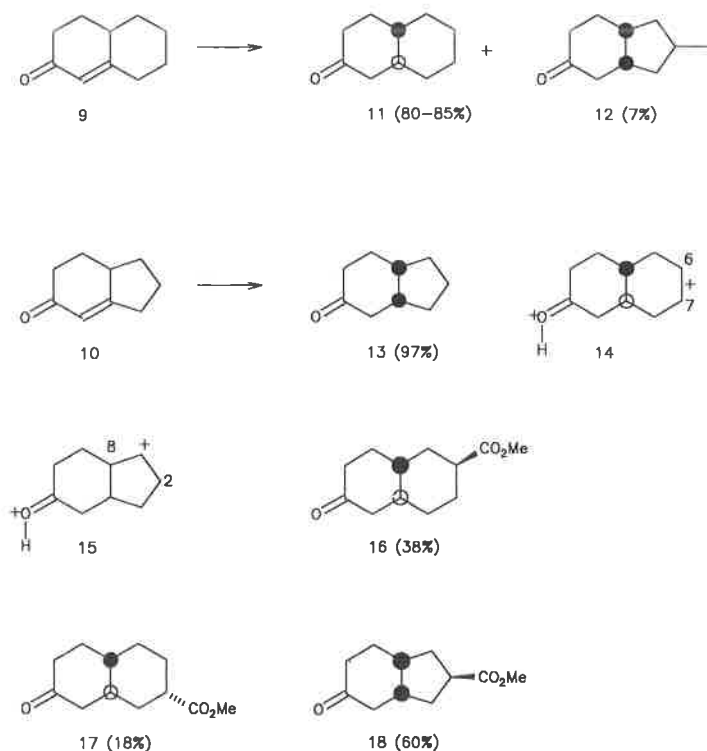


FIGURE 3.

La réaction est très régio- et stéréosélective et se traduit donc par la fonctionnalisation de liaisons non activées ;

- en série décaline, l'ion (figure 3, 14) (charge positive en 6 ou 7) rend compte de la formation des produits réduits et de carbonylation, ces derniers étant uniquement axiaux ;
- en série indane, la carbonylation intervient uniquement en position 2 du côté le moins encombré.

L'absence de produit de piégeage en position 8 résulte du fait que la carbonylation est une réaction réversible, et que la décarbonylation d'un ion tertiaire est rapide, alors que celle d'un ion secondaire est extrêmement lente [14]. Le piégeage des mêmes ions acylium par le benzène conduit aux cétones R-CO-C₆H₅ correspondantes.

La diprotonation d'une cétone α,β-éthylénique permet également de réaliser des isomérisations, éventuellement à longue distance du groupement fonctionnel [15, 16].

En série stéroïde, les énones (figure 4, 19), conduisent au seul composé (figure 4, 20) après 10 minutes à 0 °C dans HF-SbF₅. La RMN montre une diprotonation des cétones (figure 4, 19) pour donner les ions (figure 4, 21) correspondants mais l'isomérisation observée implique une 3^e protonation intervenant sur l'ion hydroxyallyle. La répulsion des charges dans l'ion (figure 4, 22) résultant favorise le déplacement de l'ion carbénium le long du squelette jusqu'à la position 14. Le fait que les énones isomères en 9 et 10 conduisent au même produit (figure 4, 20) thermodynamiquement plus stable implique que la réaction procède par un mécanisme faisant intervenir des oléfines en équilibre dans le milieu avec des ions carbénium. Comme attendu, l'emploi d'un superacide deutérié se traduit par une incorporation multiple de deutérium.

Ces espèces triprotonées ont une durée de vie suffisante pour être piégées dans une réaction de transfert d'hydrogène en utilisant comme donneur le cyclohexane ou le méthylcyclopentane pour conduire avec un rendement de 76 % à la cétone (figure 4, 23).

L'emploi d'un hydrocarbure perdeutérié montre que la réduction est intervenue pour 25 % en 7, 63 % en 8 et 12 % en 9, c'est-à-

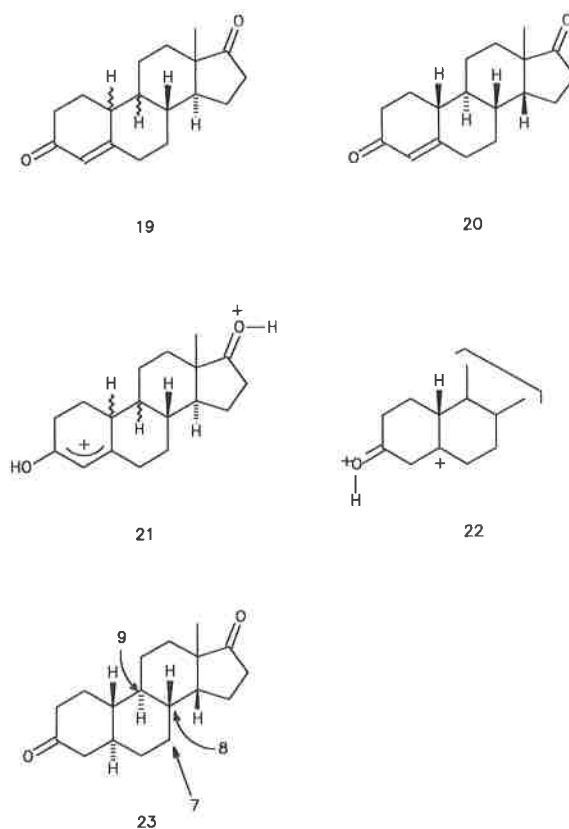


FIGURE 4.

dire sur des positions aussi éloignées que possible des deux carbonyles protonés.

Réactivité des dérivés aromatiques

Les dérivés aromatiques donnent également lieu à des réactions inhabituelles impliquant l'intervention d'espèces mono- ou polyprotonées. Les exemples qui suivent seront limités aux réactions de substitution électrophile effectuées sur des dérivés oxygénés ou azotés.

La protonation des dérivés phénoliques en milieu superacide a fait l'objet de très nombreuses études [17]. Diverses formes protonées sont en équilibre et la RMN montre que la protonation peut intervenir sur l'oxygène (O-protonation) ou sur le cycle (C-protonation), les proportions relatives dépendent de nombreux facteurs (acide, structure du substrat, température). La forme neutre est, de toute manière, très défavorisée à l'équilibre, compte tenu de l'acidité du milieu. En présence d'un électrophile, seules les formes A et O sont susceptibles de réagir, la réaction étant gouvernée par leurs réactivités et leurs concentrations relatives. Dans le cas du phénol, du *mé*ta et de l'*ortho* crésol et de leurs éthers, la O-protonation est trop défavorisée à l'équilibre : la réaction conduit aux produits "normaux" de substitution en *ortho* ou *para* de la fonction.

Par contre, dans le cas du paracrésol, et plus généralement des *para* alkyl phénols et des 2,6 dialkyl phénols, et de leurs éthers, la forme O-protonée est moins défavorisée à l'équilibre et son intervention conduit aux dérivés *mé*ta substitués (figure 5, 24), sous l'effet conjugué des substituants du cycle.

On accède ainsi directement avec d'excellents rendements à des dérivés *mé*ta bromés sous l'action de Br₂ ("Br⁺") [18], à des

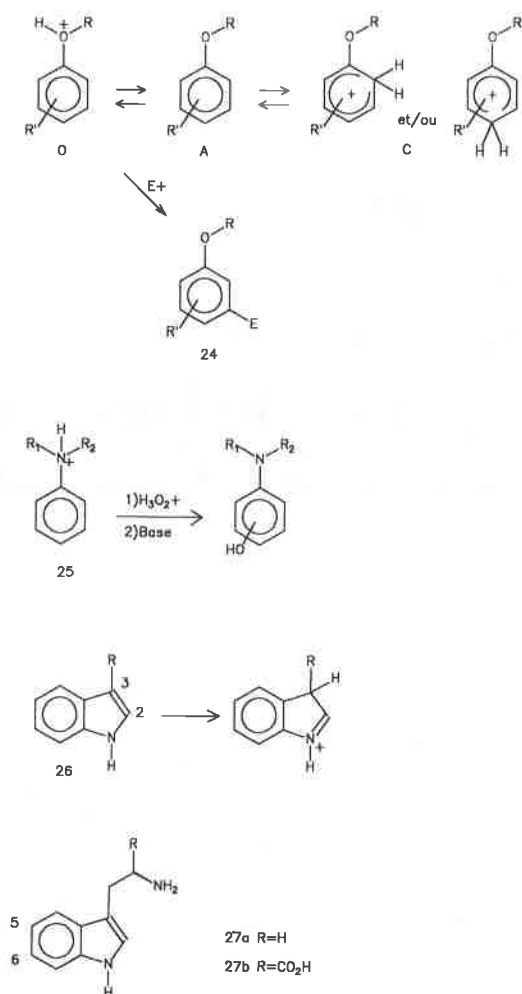


FIGURE 5.

résorcinoles sous l'action de H_2O_2 [19] ($\rightarrow H_3O_2^+$), à des dérivés *méto* alkylés. Dans les conditions "classiques", la régiosélectivité est différente, l'effet orienteur du groupe oxygéné favorisant la substitution en *ortho* ou *para* de celui-ci.

Les dérivés azotés donnent également lieu à des substitutions inhabituelles. Les anilines, présentes sous forme d'ions anilinium, conduisent sous l'action d'électrophiles E^+ (*vide supra*), aux dérivés de substitution, la proportion d'isomère *méto* étant toujours élevée. La présence d'un second substituant peut favoriser la formation exclusive de celui-ci [20], comme avec la *para* toluidine.

L'action du peroxyde d'hydrogène fournit des aminophénols, le proton se comportant comme un véritable groupe protecteur, évitant toute oxydation ou dégradation du substituant aminé par l'oxydant.

Des réactions analogues peuvent être réalisées sur les indolines, les tétrahydroquinoléines [21] et même sur les indoles (figure 5, 26) [22] que la protonation protège d'une attaque électrophile en position 2 ou 3 qui sont les plus réactives dans les conditions ordinaires. On accède ainsi directement à des analogues hydroxylés

en position 5 (ou 6) de la tryptamine (figure 5, 27a) et du tryptophane (figure 5, 27b) dont les activités biologiques sont multiples.

En conclusion, si la réactivité des composés organiques apparaît modifiée de façon notable en milieu superacide, il faut noter que les processus secondaires sont toujours limités, la poly(protonation) protégeant les substrats des dégradations observées dans les milieux acides classiques.

Références

- [1] Olah G.A., Sarya Prakash G.K., Sommer J., *Superacids*, John Wiley and Sons, New York, 1985.
- [2] Olah G.A., Schlosberg R.H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 2726.
- [3] Olah G.A., Halpern Y., Shen J., Mo Y.K., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, 93, 1251 ; *ibid.*, 1973, 95, 4960.
- [4] Olah G.A., Calin M., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 938.
- [5] Ros P., *J. Chem. Phys.*, 1968, 49, 4902 ; Hopkinson A.C., Csizmadia I.G., *Can. J. Chem.*, 1974, 52, 546.
- [6] Brouwer D.M., Van Doorn J.A., *Tetrahedron Letters*, 1969, 1353 ; Brouwer D.M., Hogeveen H., *Rec. Trav. Chim.*, Pays-Bas, 1970, 89, 211.
- [7] Jacquesy J.C., Jacquesy R., Patoiseau J.F., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1974, 1959.
- [8] Jacquesy J.C., Jacquesy R., Patoiseau J.F., *Tetrahedron*, 1976, 32, 1699.
- [9] Hogeveen H., *Rec. Trav. Chim.*, Pays-Bas, 1968, 87, 1295.
- [10] Hogeveen H., Gaasbeek C.J., *Rec. Trav. Chim.*, Pays-Bas, 1970, 89, 858 ; Siskin M., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 3641.
- [11] Olah G.A., Olah J.A., *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Part 2, Wiley-Interscience, New York, 1964, pp. 1272 ; Yoneda N., Takahashi Y., Sakai Y., Susuki A., *Chem. Lett.*, 1978, 1151.
- [12] Coustard J.M., Douteau M.H., Jacquesy J.C., Jacquesy R., *Tetrahedron Letters*, 1975, 2029.
- [13] Coustard J.M., Jacquesy J.C., *J. Chem. Research (S)*, 1977, 280, M 3274-96.
- [14] Hogeveen H., Baardman F., Roobeck C.F., *Rec. Trav. Chim.*, Pays-Bas, 1970, 89, 227 ; Hogeveen H., Roobeck C.F., *ibid.*, p. 1121.
- [15] Jacquesy J.C., Jacquesy R., Joly G., *Tetrahedron Letters*, 1972, 4739.
- [16] Jacquesy J.C., Jacquesy R., Joly G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 2281.
- [17] a) Olah G.A., White A.M., O'Brien D.H., *Chem. Rev.*, 1970, 70, 61 ; b) Olah G.A., Mo Y.K., *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 353 ; c) Larsen J.W., Eckert-Maksic M., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 4311 ; d) Childs R.F., Parrington B.D., *Can. J. Chem.*, 1974, 52, 3303.
- [18] Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Makani S., *Nouv. J. Chim.*, 1980, 4, 747.
- [19] a) Olah G.A., Fung A.P., Keumi T., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4305 ; b) Gesson J.P., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1980, 1128 ; c) Gesson J.P., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., *Nouv. J. Chim.*, 1982, 6, 477.
- [20] Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Morellet G., Vidal Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1986, 625-29.
- [21] Berrier C., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Renoux A., *New J. Chem.*, 1987, 11, 605-609.
- [22] Berrier C., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Renoux A., *New J. Chem.*, 1987, 11, 611-615.