

## ORGANO CYANOCUPRATES

### II \*. RÉACTIONS AVEC LES CÉTONES $\alpha$ -HALOGÉNÉES

LOUIS HAMON \*\* et JACQUES LEVISALLES

*Laboratoire de Chimie Organique (ERA No. 127), Université Pierre et Marie Curie, 75230 Paris Cédex 05 (France)*

(Reçu le 18 mars 1983)

#### Summary

Comparison of lithium dimethylcuprate versus methylcyanocuprate as nucleophilic methylating reagents for  $\alpha$ -halo ketones shows better selectivity for alkylation in the case of methylcyanocuprate, especially in the mixed solvent ether/dimethylformamide. The inverse addition technique and addition of ligands such as dimethyl maleate also improve the selectivity. Methylcopper in the presence of chelating agents gives good selectivity but the reaction is slower.

#### Résumé

La comparaison du diméthyl-cuprate et du méthylcyanocuprate de lithium comme agents méthylants nucléophiles des cétones  $\alpha$ -halogénées montre que la sélectivité en alkylation est meilleure avec le méthyl-cyanocuprate, notamment dans le solvant mixte éther/diméthylformamide. La technique de l'addition inverse et l'adjonction de ligandes spectateurs comme le maléate de diméthyle améliorent aussi la sélectivité. Le méthylcuivre, en présence d'agents chélatants, donnent aussi une sélectivité satisfaisante, mais la réaction est plus lente.

---

L'alkylation des cétones, réaction très importante en synthèse organique, se fait normalement par l'action d'un réactif électrophile (halogénure ou sulfonate d'alkyle) sur les énolates ou les énamines dérivés de ces cétones. On sait assez les problèmes que posent la régiosélectivité et la stéréosélectivité de ces réactions [1–3]. Une des solutions possibles consiste à halogéner la cétone et à échanger ensuite l'halogène

---

\* Aussi: *Chimie organométallique XXIX* (pour *Chimie organométallique. XXVIII/Organo-cyanocuprates. I* voir réf. 7).

\*\* Ce mémoire fait partir de la thèse de Doctorat es Sciences Physiques de Louis Hamon.

contre un groupe alkyle par une réaction nucléophile.



La réaction d'halogénéation est souvent plus régiosélective et stéréosélective que l'alkylation directe [1], et la réaction d'alkylation de l'halogénocétone peut se faire régiospécifiquement grâce à l'emploi des organocuveux [4,5]. Toutefois l'examen des données bibliographiques montre que l'alkylation s'accompagne d'une réaction d'échange halogène-métal, que l'hydrolyse finale transforme en déshalogénéation réductrice.



Dans certains cas, cet échange est à ce point dominant que la réaction d'alkylation disparaît. Pour pallier cet inconvénient Corey [6] a suggéré de rajouter l'halogénure, ce qui conduit effectivement au produit cherché.



Dans le cas des cétones la réaction n'a guère de supériorité sur l'alkylation directe de la cétone.

Le mémoire précédent [7] de cette série a rendu compte de l'intérêt qui s'attache à l'emploi des cyanocupates dans les réactions d'alkylation des halogénures simples. Le présent mémoire étend ces résultats au cas des  $\alpha$ -halogénocétones, en explorant spécialement les effets de solvants et de stoechiométrie.

## Résultats

Trois cétones ont été étudiées, le bromure de phénacyle, la bromo-1 phényl-1 acétone et l' $\alpha$ -bromo-camphre. Pour obtenir une conversion totale de la bromocétone de départ on a opéré à 0°C en ajoutant un équivalent de bromocétone à 2.5 équivalents de cuivre(I) en interrompant la réaction après 5 min pour  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  et après 30 min pour  $\text{MeCuCNLi}$  ce qui assure la conversion complète des bromocétones.

Les Tableaux 1 et 2 montrent que:

- Dans tous les cas le méthylcyanocuprate donne une meilleure sélectivité en alkylation que le diméthyl cuprate ou que les autres méthylcuprates mixtes.
- Que le diméthylcuprate en présence d'un excès de méthyl lithium, donne les mêmes résultats que le diméthylcuprate pur, à conversion complète.
- L'addition à l'éther des cosolvants dioxanne, acétonitrile et, pour  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , DME (diméthoxy 1-2 éthane) n'améliore guère les sélectivités.
- L'addition à l'éther des cosolvants complexants THF, diglyme, TMEDA et pyridine et des solvants aprotiques dipolaires DMF, DMSO et HMPT, améliore considérablement les sélectivités.
- Il existe un rapport optimum des volumes de solvants pour l'amélioration des rendements.
- Le Tableau 3 montre qu'à conversion complète l'excès de cuprate, mesuré par le rapport initial  $R = [\text{cuivre I}]/[\text{bromocétone}]$ , est néfaste à l'alkylation.

L'exemple de l'essai 57 où la conversion n'est pas complète, indique qu'il existe un

ES RÉACTIONS DE CUPRATES SUR LES BROMO-CÉTONES AROMATIQUES

Réactif	Taux de Conversion	Sélectivités (%)		Solvant
		en alkylation	en échange	
Me <sub>2</sub> CuLi	100	5	95	Et <sub>2</sub> O pur
Me <sub>2</sub> CuLi	100	13	87	MeCN/Et <sub>2</sub> O 1/1
Me <sub>2</sub> CuLi	100	49	51	DMF/Et <sub>2</sub> O 1/1
MeCuCNLi	100	25	75	Et <sub>2</sub> O pur
MeCuCNLi	100	30	70	MeCN/Et <sub>2</sub> O 1/1
MeCuCNLi	100	94	6	DMF/Et <sub>2</sub> O 1/1
Me <sub>2</sub> CuLi	100	47	53	Et <sub>2</sub> O pur
Me <sub>2</sub> CuLi	100	46	54	THF/Et <sub>2</sub> O 1/1
Me <sub>2</sub> CuLi	100	23	77	MeCN/Et <sub>2</sub> O 1/1
MeCNCuLi	100	58	42	Et <sub>2</sub> O pur
MeCNCuLi	100	47	53	THF/Et <sub>2</sub> O 1/1
MeCNCuLi	100	50	50	MeCN/Et <sub>2</sub> O 1/1

TABLEAU 2  
EFFETS DE SOLVANTS DANS LES REACTIONS DE CUPRATES SUR LE BROMO-CAMPHERE

Essai	Reactif	Conversion (%) de la bromocétone	Selectivités (%)		Solvant	Observations
			en alkylation	en échange		
13	Me <sub>2</sub> CuLi	100	4	96	Et <sub>2</sub> O pur	Addition normale en 5 min Addition inverse en 5 min
14	Me <sub>2</sub> CuLi	100	10	90		
15	Me <sub>2</sub> CuLi	100	15	85	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1 Et <sub>2</sub> O/Diox 1/1 Et <sub>2</sub> O/Diglymel/1 Et <sub>2</sub> O/MeCN 1/1 Et <sub>2</sub> O/DME 1/1 Et <sub>2</sub> O/DME 4/1 Et <sub>2</sub> O/TMEDA 1/1 Et <sub>2</sub> O/TMEDA 19/1 Et <sub>2</sub> O/DMF 9/1 Et <sub>2</sub> O/DMF 4/1 Et <sub>2</sub> O/DMF 1/1 Et <sub>2</sub> O/DMF 2/3 Et <sub>2</sub> O/DMF 3/7	Addition inverse en 30 min
16	Me <sub>2</sub> CuLi	100	34	66		
17	Me <sub>2</sub> CuLi	100	8	92		
18	Me <sub>2</sub> CuLi	100	61.5	38.5		
19	Me <sub>2</sub> CuLi	100	5	95		
20	Me <sub>2</sub> CuLi	100	1.5	98.5		
21	Me <sub>2</sub> CuLi	100	6	94		
22	Me <sub>2</sub> CuLi	100	21	79		
23	Me <sub>2</sub> CuLi	100	6	94		
24	Me <sub>2</sub> CuLi	100	3	97		
25	Me <sub>2</sub> CuLi	100	8	92		
26	Me <sub>2</sub> CuLi	100	76	24		
27	Me <sub>2</sub> CuLi	100	50	50		
28	Me <sub>2</sub> CuLi	100	45	55		

29	Me <sub>2</sub> CuLi	100	39	61	Et <sub>2</sub> O/Pyridine 1/1	Addition inverse en 30 min
30	Me <sub>2</sub> CuLi	100	45	55	Et <sub>2</sub> O/HMPT 1/1	
31	Me <sub>2</sub> CuLi	100	85	15	Et <sub>2</sub> O/DMSO 1/1	
32	MeCuCNLi	100	23	77	Et <sub>2</sub> O pur	
33	MeCuCNLi	100	40	60	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	
34	MeCuCNLi	100	74	26	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	
35	MeCuCNLi	100	64.5	35.5	Et <sub>2</sub> O/Diglyme 1/1	
36	MeCuCNLi	100	52.5	47.5	Et <sub>2</sub> O/MeCN 1/1	
37	MeCuCNLi	100	69	61	Et <sub>2</sub> O/DME 1/1	
38	MeCuCNLi	100	37	63	Et <sub>2</sub> O/TMEDA 1/1	
39	MeCuCNLi	100	11	89	Et <sub>2</sub> O/DMF 1/1	Addition normale
40	MeCuCNLi	100	16	84	Et <sub>2</sub> O/DMF 4/1	
41	MeCuCNLi	100	75	25	Et <sub>2</sub> O/DMF 1/1	
42	MeCuCNLi	100			Et <sub>2</sub> O/DMF 2/3	
43	MeCuCNLi	100	76	24	Et <sub>2</sub> O/DMF 3/7	
44	MeCuCNLi	100	45	55	Et <sub>2</sub> O/Pyr. 1/1	
45	MeCuCNLi	100	54	46	Et <sub>2</sub> O/HMPT 1/1	
46	MeCuCNLi	100	88	12	Et <sub>2</sub> O/DMSO 1/1	
47	Me <sub>2</sub> CuLi, PPh <sub>3</sub>	100	1	99	Et <sub>2</sub> O pur	
48	MeCuC-CPhLi	100	12	88	Et <sub>2</sub> O pur	
49	MeCuCotBuLi	100	7.5	92.5	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	
50	1 MeLi + 0.05 CuI	100	32.2	67.8	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	Addition normale en 240 min

TABLEAU 3  
INFLUENCE DE LA PROPORTION DES RÉACTIFS

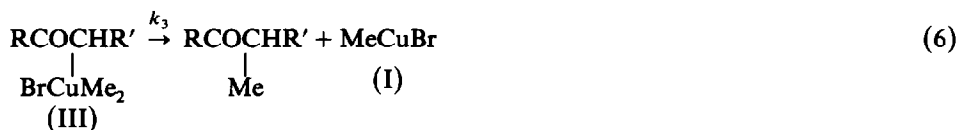
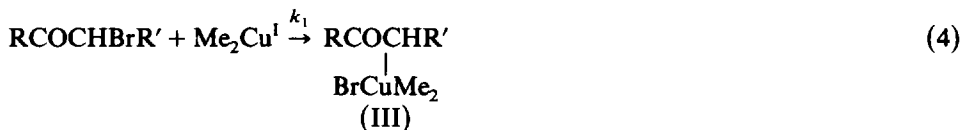
Essai	Réactif	Taux de conversion	Sélectivités (%)		Solvant	$R = \frac{[\text{Cu}^I]}{[\text{Bromo-camphre}]}$
			en alkylation	en échange		
51	Me <sub>2</sub> CuLi	100	37.5	62.5	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	1/1
52	Me <sub>2</sub> CuLi	100	36	64	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	2/1
53	Me <sub>2</sub> CuLi	100	34	66	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	5/2
54	Me <sub>2</sub> CuLi	100	10	90	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	6/1
55	Me <sub>2</sub> CuLi	100	76	24	Et <sub>2</sub> O/DMF 1/1	5/2
56	Me <sub>2</sub> CuLi	100	67	33	Et <sub>2</sub> O/DMF 1/1	5/1
57	MeCuCNLi	60	21	39	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	1/1
58	MeCuCNLi	100	52	48	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	2/1
59	MeCuCNLi	100	40	60	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	5/2
60	MeCuCNLi	100	34	66	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	6/1

effet de l'avancement de la réaction sur la sélectivité. Afin d'étudier cet effet, une série de réactions a été effectuée à  $-70^\circ\text{C}$ , avec hydrolyse à  $-70^\circ\text{C}$ , après des temps variables, les autres conditions restant identiques à celles des essais précédents: l'abaissement de la température, en ralentissant la réaction, permet d'observer des taux de conversions inférieurs à 100% les résultats sont consignés dans le Tableau 4. On peut y voir que:

(g) La sélectivité de l'alkylation croit effectivement avec le taux de conversion.

(h) A la possible exception du mélange ether/diglyme la température influe peu sur les sélectivités (comparaison des Tableaux 2 et 4).

Une analyse plus fine de cet effet de l'avancement a été effectuée en suivant la cinétique de la réaction dans le mélange Et<sub>2</sub>O/DMF 1/1 à  $0^\circ\text{C}$ , en faisant l'hypothèse simplificatrice que la réaction se déroule selon le schéma suivant.



En notant que les réactions d'hydrolyse 7 et 8 lorsque l'on trempe la réaction par l'eau donne les mêmes produits que la réaction d'échange halogène-métal (éq. 2).

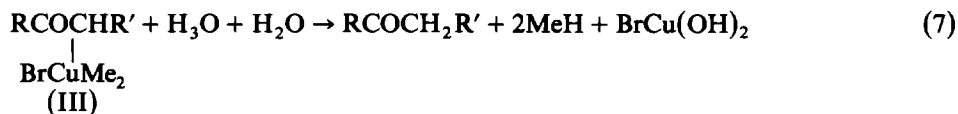


TABLEAU 4  
VARIATION DE LA SÉLECTIVITÉ EN FONCTION DU TAUX DE CONVERSION

Essai	Réactif	Conversion (%)	Sélectivités (%)		Solvant	Observations
			en alkylation	en échange		
61	Me <sub>2</sub> CuLi	5.7	traces	5.7	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	
62	Me <sub>2</sub> CuLi	58.6	1.9	56.7	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	
63	Me <sub>2</sub> CuLi	~100	46.4	53.6	Et <sub>2</sub> O/Diglyme 1/1	traces de Br-Camphre
64	Me <sub>2</sub> CuLi	100	63.3	36.7	Et <sub>2</sub> O/Diglyme 1/1	
65	Me <sub>2</sub> CuLi	34.4	16.8	17.6	Et <sub>2</sub> O/Pyridine 1/1	
66	Me <sub>2</sub> CuLi	92.8	35.9	56.9	Et <sub>2</sub> O/Pyridine 1/1	
67	Me <sub>2</sub> CuLi	100	39	61	Et <sub>2</sub> O/Pyridine 1/1	
68	MeCuCNLi	13	traces	13	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	
69	MeCuCNLi	88.4	5.6	82.7	Et <sub>2</sub> O/THF 1/1	
70	MeCuCNLi	34	14	20	Et <sub>2</sub> O/DME 1/1	
71	MeCuCNLi	100	69	31	Et <sub>2</sub> O/DME 1/1	
72	MeCuCNLi	26.4	9.1	17.3	Et <sub>2</sub> O/Dioxanne 1/1	
73	MeCuCNLi	52.2	29.8	22.4	Et <sub>2</sub> O/Dioxanne 1/1	
74	MeCuCNLi	100	74	26	Et <sub>2</sub> O/Dioxanne 1/1	
75	MeCuCNLi	62.1	5.4	56.7	Et <sub>2</sub> O/Diglyme 1/1	
76	MeCuCNLi	100	76.6	23.4	Et <sub>2</sub> O/Diglyme 1/1	
77	MeCuCNLi	66	29.9	36.1	Et <sub>2</sub> O/Pyridine 1/1	
78	MeCuCNLi	100	45	55	Et <sub>2</sub> O/Pyridine 1/1	

TABLEAU 5  
INFLUENCE DU MALÉATE SUR LA DISTRIBUTION DES PRODUITS

Essai	Réactif	Avancement	Sélectivités (%)		Solvant	Conditions expérimentales
			en alkylation	en échange		
13	Me <sub>2</sub> CuLi	100	4	96	Et <sub>2</sub> O pur	5 min à 0°C sans maléate
79	Me <sub>2</sub> CuLi	7.2	4.3	2.9	Et <sub>2</sub> O pur	2 h à -20°C avec maléate
80	Me <sub>2</sub> CuLi	45.6	24.9	20.7	Et <sub>2</sub> O pur	5 h à -20°C avec maléate
32	MeCuCNLi	100	23	77	Et <sub>2</sub> O pur	30 min à 0°C sans maléate
81	MeCuCNLi	6.2	4.0	2.2	Et <sub>2</sub> O pur	3 h à -20°C avec maléate
82	MeCuCNLi	24.4	11	13.4	Et <sub>2</sub> O pur	18 h à -20°C avec maléate

TABLEAU 6  
INFLUENCE D'AGENTS CHÉLATANTS

Essai	Réactif	Conversion (%)	Sélectivités (%)		Temps de réaction
			en alkylation	en échange	
83	MeCu	20	11	9	5 h
84	MeCu + AcacLi <sup>a</sup>	86.8	43.5	43.3	6 h
85	MeCu + 2AcacLi	53.1	22.1	31	3 h
85	MeCu + 2AcacLi	80.6	34.1	46.5	5 h
86	MeCu + OxLi <sup>a</sup>	65	25	40	5 h
87	MeCu	5.5	0.5	5	5 h
88	MeCu + AcacLi	63.8	29.9	33.9	3 h
88	MeCu + AcacLi	98.1	45.9	52.2	5 h
89	MeCu + AcacLi	100	45	55	3 h
90	MeCu + 0.1 AcacLi	100	51	49	3 h
91	MeCu + 0.01 AcacLi	91.4	72.8	18.6	5 h
92	MeCu + FacacLi <sup>a</sup>	100	49.5	50.5	5 h
93	MeCu + 0.03 FacacLi	100	66	34	5 h
94	MeCu + OxLi	86.4	35	51.4	1 h
95	MeCu + OxLi	94.6	38.2	56.4	3 h
96	MeCu + 0.1 OxLi	87.1	37.3	49.8	3 h
96	MeCu + 0.1 OxLi	100	43.1	56.9	5 h
97	MeCu + 0.01 OxLi	100	57.9	42.1	9 h

<sup>a</sup> Acac = CH<sub>3</sub>COCHCOCH<sub>3</sub>; Facac = CF<sub>3</sub>COCHCOCF<sub>3</sub>; Ox = Oxinate.



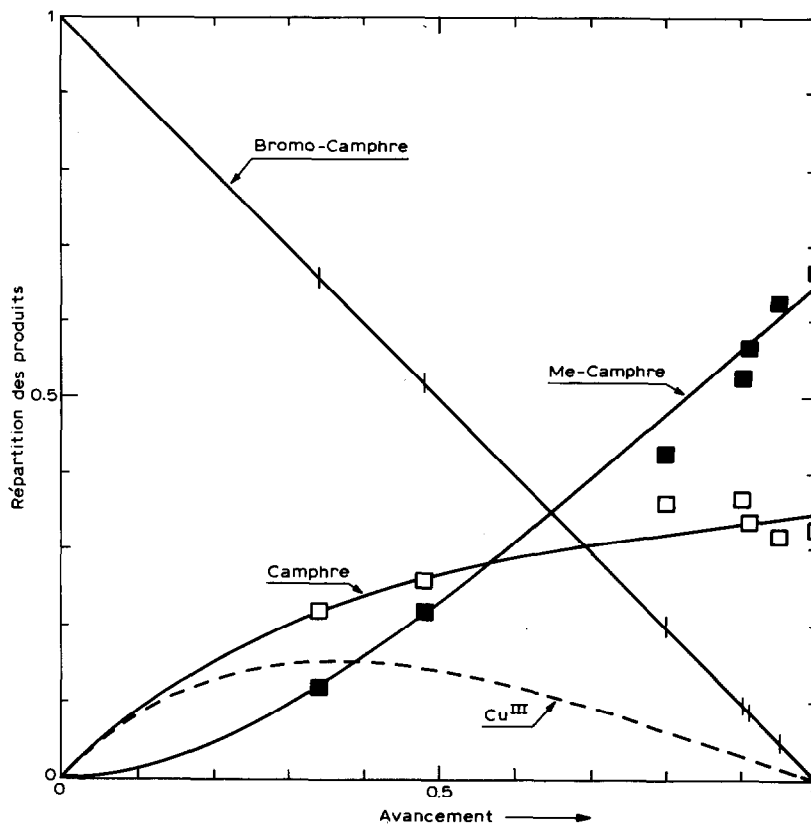
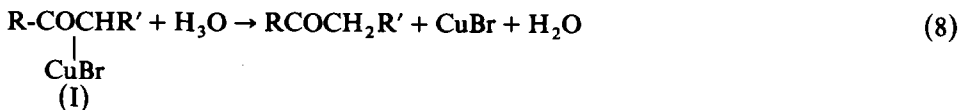


Fig. 1. Evolution des espèces en fonction de l'avancement de la réaction et la variation de la concentration calculée en dérivé du cuivre(III).



En opérant avec un grand excès de diméthylcuprate ( $R = 5$ ) ce qui permet une cinétique de pseudo 1<sup>er</sup> ordre (qui a été vérifiée) pour la réaction 4 on trouve:

$$\begin{aligned} k_{1_{app}} &= 1,45 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1} \\ k_2 &= 2,06 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1} \\ k_3 &= 3,82 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1} \end{aligned}$$

L'évolution des concentrations en cétone bromée, cétone et cétone méthylée, et en dérivé du cuivre(III)  $\text{RCOCHR}'\text{Cu}^{\text{III}}\text{Me}_2\text{Br}$  est montrée sur la Fig. 1. Elle indique clairement comment varient les sélectivités en échange et en alkylation avec l'avancement de la réaction, si l'on fait l'hypothèse qu'aucun facteur ne complique la réaction (Vide infra).

L'addition inverse du cuprate à la bromocétone devrait permettre une augmenta-

tion de la sélectivité en alkylation, puisqu'un excès du cuprate parait abaisser cette sélectivité. Le Tableau 2 (essais No. 14, 15) montre que plus l'addition inverse est lente, plus la sélectivité en alkylation s'élève, ce qui confirme la conclusion (f) ci-dessus.

L'effet de complexants  $\pi$ -accepteurs n'intervenant pas dans la réaction a été exploré en ajoutant du maléate de méthyle et en opérant à  $-20^{\circ}\text{C}$  (Tableau 5) on constate:

(i) La réaction est plus lente, mais plus sélective en alkylation. Enfin l'effet d'un anion chélatant a été étudié en partant du méthyl cuivre et en ajoutant des proportions variées du sel de lithium de l'acétylacétone (Acac) de l'hexafluoroacétylacétone (Facac) et de l'hydroxy-8 quinoléine ou oxine (Ox) (Tableau 6) on constate que:

(j) La réaction est plus lente qu'avec  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  ou  $\text{MeCuCNLi}$  mais beaucoup plus rapide qu'avec  $\text{MeCu}$ .

(k) Pour des quantités catalytiques d'anion chélatant, on note une amélioration sensible de la sélectivité en alkylation.

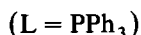
(l) L'oxinate est moins efficace que des acétylacétonates.

## Discussion

La démonstration que la sélectivité de l'alkylation dépend du taux de conversion de la bromocétone et du rapport  $R = [\text{cuivre I}]/[\text{bromocétone}]$  montre qu'on ne peut comparer que les résultats de réactions effectuées à taux de conversion et à rapport  $R$  identiques, ceci rend très difficile l'interprétation de certains résultats d'Ashby [8] qui se rapportent à des taux de conversions différents, pour des rapports  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Li}^{\text{I}}$  variables.

La conclusion (b) indique qu'à conversion complète la seule différence entre  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  et  $0.05 \text{ Me}_2\text{CuLi} + 0.9 \text{ MeLi}$  est la vitesse de réaction, mais non la sélectivité.

L'étude cinétique (Fig. 1) permet d'expliquer pour quelle raison la sélectivité de l'alkylation croit avec le taux de conversion. Il existe une deuxième raison, déduite des élégantes études de Kochi [9] sur les dérivés organiques de l'or, qui ont sur les organo cuivreux l'avantage d'être isolables aussi bien au degré d'oxydation I qu'au degré d'oxydation III. Kochi a montré que les dérivés de l'or(I) or de l'or(III) pouvaient échanger leurs groupes alkyles



On peut penser qu'il en va de même avec les dérivés du cuivre(I) et au cuivre(III) qui interviennent dans la réaction des organocuprates (équ. 10)



La formation de  $\text{RCOCHR}'\text{CuY}$  correspond à la réaction d'échange 2 alors que  $\text{RCOCHR}'\text{CuMeXY}$  seul peut évoluer par élimination réductrice vers le produit

d'alkylation de la réaction 1 (eq. 6').



Il est clair que l'équilibre 10 sera d'autant plus déplacé vers la droite que le cuprate initial sera en quantité plus grande. Cette circonstance peut se produire dans les conditions normales d'addition (bromocétone à cuprate):

(m) Lorsque le taux de la réaction 4' de conversion est faible (conclusion 9).



(n) Lorsque l'on a un excès de cuprate à conversion complète (conclusion f).

A contrario l'addition inverse doit défavoriser l'équilibre 10, ce qu'elle fait effectivement. Kochi [9a] a également observé que certains solvants, tels le DMF ou le DMSO, défavorisaient les échanges de groupes alkyles entre or(I) et or(III). Les effets observés (conclusion d) vont dans ce sens: le DMF et le DMSO défavorisent manifestement l'équilibre 10 responsable de la réaction d'échange. Ces résultats sont d'ailleurs en accord avec les études de Watanabe et al. [10] sur la réaction de Collman-Noyori et de Pearson [11] et Calderazzo [12] sur la transformation  $\text{MeMn}(\text{CO})_5 \rightarrow \text{MeCOMn}(\text{CO})_4\text{L}$ .

Par ailleurs Kochi [9b] a montré que les solvants, tel que le DMSO, favorisaient la stéréoisomérisation *cis-trans* des dérivés de l'or(III). Il est possible que le DMSO, le DMF et solvants analogues favorisent également la stéréoisomérisation (eq. 11) des dérivés du cuivre(III) qui permet de passer d'une configuration *trans*-défavorable à une configuration *cis*-favorable:



Stille [13] a noté dans le cas des dérivés du  $\text{Pd}^{\text{II}}$  que l'élimination réductrice analogue à eq. 6' est favorisée par les ligandes *trans*-accepteurs, ce qui explique la nette supériorité des cyanocuprates (conclusion a), et par des groupes partants bons donateurs  $\sigma$ , ce qui favorise le départ du groupe méthyle (réaction 5) par rapport au groupe  $\text{RCOCHR}'$  qui est peut être lié comme dans un complexe  $\pi$ -allylique. L'intermédiaire B doit produire de l'éthane à côté de  $\text{RCOCHR}'\text{Me}$ , alors que  $\text{RCOCHR}'\text{CuMeCNX}$ , ne peut produire que  $\text{RCOCHR}'\text{Me}$ . La supériorité du cyanocuprate est à nouveau renforcée.

L'effet de chélation ajouté à l'effet *trans*-accepteur explique l'amélioration de la sélectivité observée avec les acétylacétones et l'oxinate.

Enfin les complexants  $\pi$ -accepteurs [14] favorisent la réaction d'élimination réductrice dans le cas du nickel(II): on peut penser qu'il en va de même avec le cuivre(III) qui est isoélectronique, ce qui explique l'effet du maléate, bien qu'il n'intervienne pas directement (ligande spectateur).

En conclusion l'emploi des alkylcyanocuprates pour l'alkylation des halogénocétone est préférable à l'emploi des dialkylcuprates. Il vaut mieux employer un solvant mixte éther-DMF plutôt que l'éther pur et l'addition inverse améliore le rendement en alkylation au détriment de l'échange halogène-métal. L'adjonction de ligandes spectateurs  $\pi$ -accepteurs améliore aussi la sélectivité en alkylation. Enfin, à condition d'admettre un temps de réaction plus long, on peut obtenir de bonnes sélectivités en alkylation en employant le méthyl cuivre et un agent chélatant.

## Partie Expérimentale

### Produits de départ

Bromure de phénacyle. Le bromure de phénacyle a été préparé à partir de l'acétophénone par la méthode de Cowper et Davidson [15].

Bromo-1 phényl-1 acétone. Cette bromo-cétone est préparée par bromation de la benzylméthyle cétone dans  $\text{CCl}_4$  selon la méthode de Marquet [16].

*endo*-Bromo-camphre. Il est obtenu par bromation du camphre dans  $\text{CCl}_4$ .

*Produits de réactions.* Les produits obtenus par méthylation des  $\alpha$ -bromocétone précédentes sont respectivement: La propiophénone,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_3$ , identifiée par comparaison avec un échantillon commercial. La phényl-3 butanone-2,  $\text{PhCH}_2\text{CHCOCH}_3$ , identifiée par son spectre RMN: 3H à 1.37 (d,  $J$  6 Hz); 3H à 2.00 s; 1H à 3.70 (quad, 6 Hz); 5H vers 7.20 ppm.

L' $\alpha$ -méthyl-camphre est identifié par comparaison avec un échantillon préparé en traitant le camphre par  $\text{NaNH}_2$  dans le toluène puis par  $\text{CH}_3\text{I}$  (mélange des épimères).

### Mode opératoire général

A la solution étherée de méthyl cuprate préparée à partir du sel cuivreux et de méthyl lithium, on ajoute le cas échéant la quantité de cosolvant indiquée, puis une solution de bromocétone dans le mélange éther/cosolvant selon le mode opératoire habituel [7].

Après un temps de réaction, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

Les proportions de produits sont déterminées par intégration après chromatographie en phase vapeur sur colonne SE30 à 10% (chromatographe GIRDEL 75, intégrateur LTT ICAP 5).

TABLEAU 7

CINÉTIQUE DE LA RÉACTION DE  $\text{Me}_3\text{CuLi}$  SUR LE BROMO-CAMPBRE EN MILIEU  $\text{Et}_2\text{O}/\text{DMF}$

$t$ ( $\times 10^{-4}$ ) s	Bromo-camphre	Camphre	Méthyl-camphre
0	100	0	0
0.28	66	22	12
0.45	52	26	22
0.99	20	37	43
1.56	10	37	53
1.71	9	34	57
2.04	5	32	63
3.60	0	33	67

*Cinétique de la réaction de  $(CH_3)_2CuLi$  sur le bromo-camphre en milieu  $Et_2O/DMF$*

A une solution de  $Me_2CuLi$  préparée comme précédemment (5 mmoles) dans  $Et_2O$  (10 ml) on ajoute du DMF (20 ml) puis le bromo-camphre (1 mmole) dans un mélange  $Et_2O$  (1 ml) DMF (1 ml) à  $0^\circ C$ . Des prélèvements sont effectués à intervalles réguliers et hydrolysés. Les proportions des réactifs et produits sont déterminés par CPV. Les résultats sont consignés dans le Tableau 7 (on donne les pourcentages de bromo-camphre, camphre et methyl-camphre).

Le schéma réactionnel proposé conduit aux équations suivantes:

$$\frac{[\text{Bromo-camphre}]_t}{[\text{Bromo-camphre}]_{t=0}} = e^{-k_1 t}$$

$$\frac{[\text{Methyl-camphre}]_t}{[\text{Bromo-camphre}]_{t=0}} = (1-x) \left[ 1 - \frac{p}{p-1} \left( a - \frac{1}{p} a^p \right) \right]$$

où

$$(1-x) = k_3/k_2 + k_3$$

$$p = k_2 + k_3/k_2$$

$$a = [\text{Bromo-camphre}]_t / [\text{Bromo-camphre}]_{t=0}$$

En portant  $\log a$  en fonction de  $t$  on obtient une droite, ce qui montre que la disparition du bromo-camphre est de pseudo-premier ordre. On obtient  $k_{1 \text{ app}} = 1.45 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  ( $r^2 = 0.996$ ). La détermination des paramètres  $(1-x)$  et  $p$  (d'où on tire  $k_2$  et  $k_3$ ) se fait par lissage de la courbe  $C = [\text{Methyl-camphre}]_t / [\text{Bromo-camphre}]_{t=0} = f(a)$ . On a ensuite déterminé les valeurs  $(1-x)$  et  $p$  qui minimisent la somme des valeurs absolues des différences entre points théoriques et expérimentaux. Cette optimisation se fait d'abord par la méthode du Simplex puis par méthode de Newton [17].

Elle conduit à:  $k_2 = 2.06 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  et  $k_3 = 3.82 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ .

## Bibliographie

- 1 H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W.A. Benjamin, 2nd ed. (1972), 546 à 595.
- 2 L.M. Jackman et B.C. Lange, *Tetrahedron*, 33 (1977) 2737.
- 3 P.W. Hickmott, *Tetrahedron*, 38 (1982) 1975.
- 4 J.E. Dubois et C. Lion, *Tetrahedron*, 31 (1975) 1227.
- 5 O.P. Vig, J.C. Kapur et S.D. Sharma, *J. Indian Chem. Soc.*, 45 (1968) 734.
- 6 (a) E.J. Corey et G.H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (1968) 5615;  
(b) G.H. Posner et J.J. Sterling, *ibid.*, 95 (1973) 3076;  
(c) C. Wakselman et M. Mondon, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 4285;  
(d) J.R. Bull et H.H. Lachmann, *ibid.*, (1973) 3055;  
(e) J.R. Bull et A. Tuinmann, *ibid.*, (1973) 4349;  
(f) H.O. House, A.V. Prabhu, J.M. Wilkins et L.F. Lee; *J. Org. chem.*, 41 (1976) 3067.
- 7 L. Hamon et J. Levisalles, *J. Organomet. Chem.*, JOM4113
- 8 E.C. Ashby et J.J. Lin, *J. Org. Chem.*, 42 (1977) 2805.
- 9 (a) S. Komiya, T.A. Albright, R. Hoffmann et J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, 98 (1976) 7255;  
(b) S. Komiya et J.K. Kochi, *ibid.*, 98 (1976) 7599.
- 10 Y. Watanabe, K. Taniguchi, M. Suga, T. Mitsudo et Y. Takagami, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 52 (1979) 1869.

- 11 F. Basolo et R.G. Pearson, *Mechanisms of Inorganic Reactions*, J. Wiley and Sons, 2nd ed., (1967) 584.
- 12 F. Calderazzo, *Angew. Chem. Int. Ed. (Engl)*, 16 (1977) 299.
- 13 K. Tatsumi, R. Hoffmann, A. Yamamoto et J.K. Stille, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 54 (1981) 1857.
- 14 T. Yamamoto, A. Yamamoto et S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 3350.
- 15 R.M. Cowper et L.H. Davidson *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 2, (1953) 480.
- 16 M. Gaudry et A. Marquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 4169.
- 17 P. Gans, *Coord. Chem. Rev.*, 19 (1976) 99.