

MISE EN EVIDENCE DE LA PRESENCE DE PLUSIEURS REACTIFS DANS LE CUPRATE ($2 C_2H_5MgBr + CuI$)

P. FOUR, Ph. LE TRI et H. RIVIERE

Groupe de Recherche No. 12, C.N.R.S., 2 rue H. Dunant, 94320 Thiais (France)

(Reçu le 21 décembre 1976)

Summary

The cuprate reagent ($2 C_2H_5MgBr + CuI$) is composed of at least three species R_1 , R_2 , R_3 , which react differently, with 1-mesityl-3-phenyl-2-propenone. R_1 is in the precipitate, R_2 and R_3 in the supernatant liquor. After addition of I and acetylation R_1 leads to the *E* enolacetate with a fair stereoselectivity, R_2 leads to the *Z* isomer only while R_3 is not selective.

The stability order is $R_3 > R_2 > R_1$, the reactivity order $R_2 > R_1 \gg R_3$.

Résumé

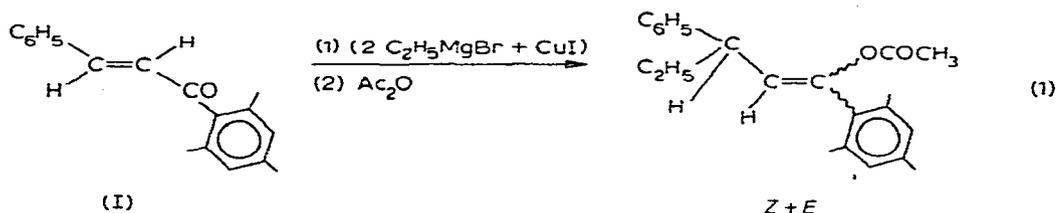
Le cuprate ($2 C_2H_5MgBr + CuI$) se compose d'au moins trois entités R_1 , R_2 et R_3 qui réagissent sur la mésityl-1 phényl-3 propène-2 one (I). R_1 se trouve dans le précipité, R_2 et R_3 dans le surnageant. Après addition de I et acétylation, R_1 donne avec une bonne sélectivité l'acétate d'énol *E*; R_2 conduit spécifiquement à l'isomère *Z*, R_3 n'est pas sélectif.

Leur stabilité est $R_3 > R_2 > R_1$ et leur réactivité $R_2 > R_1 \gg R_3$.

L'attaque des α -énones par les cuprates lithiques ou magnésiens ($2 RM + CuI$), pour lesquels $R = CH_3$ ou C_6H_5 et $M = Li$ ou MgX , conduit après acylation des produits de réaction, à un mélange d'acétates d'énol *Z* et *E* dont les proportions relatives sont indépendantes de la quantité, défaut ou excès, d' α -énone ajoutée au cuprate [1,2]. Chacun des cuprates ainsi examinés se comporte par conséquent dans ces expériences comme un réactif unique.

En revanche, les résultats que nous allons analyser montrent que le cuprate magnésien ($2 C_2H_5MgBr + CuI$) présente un comportement particulier. En effet, ce cuprate, qui donne également après addition de l' α -énone I puis acylation, les acétates d'énol *Z* et *E*, est quant à lui un mélange d'au moins trois entités actives vis à vis de I (eq. 1). Celles-ci ont des réactivités et des stabilités différentes. Ces entités étant relativement instables, nous n'avons pas cherché à les séparer les unes des autres mais avons cependant pu mettre leur existence en évidence par

le biais de leurs réactivités spécifiques.



Résultats

L'addition à 0° C, sous azote et agitation, de 2 mol de C₂H₅MgBr (préparé dans l'éther) à 1 mol de CuI * dans l'éther, conduit après environ 15 min de contact à une suspension (précipité noir et solution mauve), qui présente un test de Gilman négatif et que nous appellerons comme de coutume cuprate.

Dans cette étude, nous avons fait réagir avec ce cuprate, ainsi qu'avec chacune des deux phases qui le composent (surnageant et précipité) et dans des conditions que nous préciserons, la mésityl-1 phényl-3 propène-2 one (I). Au bout de 10 min, la réaction étant terminée, les produits formés sont acétylés en ajoutant, toujours à 0° C, un grand excès de Ac₂O. Les proportions d'acétates d'énol Z et E ainsi obtenus (seuls produits formés) sont déterminées par RMN [1,2]; un étalon interne (dihydroanthracène) permet de connaître le rendement de la réaction [2].

(1) Mise en évidence de la présence dans le cuprate (2 C₂H₅MgBr + CuI) d'entités de stabilités et de réactivités différentes

Dans les expériences que nous allons examiner, l' α -énone I en excès ** est ajoutée au cuprate (2 C₂H₅MgBr + CuI) au bout de durées variant de 15 à 135 min décomptées à partir de l'addition *** du magnésien à CuI et que nous désignons par "temps d'attente".

On suit le rendement total ρ en acétates d'énol isomères Z et E, ainsi que leur répartition relative Z/E ce qui permet de connaître également à chaque fois ρ_Z (rendement en Z) et ρ_E (rendement en E). Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 1. Ils ont été rassemblés en trois groupes, selon que le "temps d'attente" est compris entre 15 et 95 min (exp. 1), entre 105 et 115 min (exp. 2) ou entre 120 et 135 min (exp. 3). Toutes les expériences d'un même groupe donnent les mêmes résultats (même rendement global ρ en acétates d'énol Z et E et même répartition de ceux-ci). En revanche, lorsqu'on passe d'un groupe d'expériences au suivant, une nette diminution de rendement est observée, ainsi qu'une variation de la distribution des isomères Z et E †.

* CuI Merck: le même CuI a été utilisé pour préparer les cuprates ayant un comportement normal vis à vis des α -énones [1,2].

** Toutes les espèces réactives sont ainsi consommées.

*** Cette addition dure 1 à 2 min.

† Il est à noter que les intervalles de temps qui séparent les groupes d'expériences 1 et 2 (10 min) et 2 et 3 (5 min) situent simplement les limites à l'intérieur desquelles chaque décomposition a été observée et non leur durée qui paraît sensiblement plus courte.

TABLEAU 1

RENDEMENTS EN ACETATES D'ENOL Z ET E ET DISTRIBUTION DE CEUX-CI EN FONCTION DU "TEMPS D'ATTENTE" AVANT ADDITION DE I AU CUPRATE ^a

Groupe d'expériences	"Temps d'attente"	Distri- bution Z/E	Rt. total ρ (%) ^b	Rt. (%)	
				ρ_Z	ρ_E
1	15 min à 95 min	52 : 48	80	42	38
2	105 min à 115 min	70 : 30	55	39	16
3	120 min à 135 min	55 : 45	35	19	16

^a Moyennes d'au moins 2 expériences; erreur: $\leq \pm 4\%$. ^b Seule la présence de l' α -énone I en excès est observée à côté des acétates d'énol; aucun autre produit n'a été détecté.

En poursuivant l'examen des résultats, on constate que la chute de 25% du rendement ρ en acétates Z et E entre les expériences 1 et 2, se répartit en une baisse de 22% de ρ_E ($\delta\rho_E$) et de 3% de ρ_Z ($\delta\rho_Z$). En revanche, la diminution de 20% de ρ entre les expériences 2 et 3 se répercute uniquement sur ρ_Z .

Ces résultats suggèrent que le cuprate ($2 C_2H_5MgBr + CuI$) est constitué d'au moins 3 entités réactives: R_1 la plus labile conduit avec une forte stéréosélectivité à l'isomère E ($Z/E = \delta\rho_Z/\delta\rho_E \sim 10 : 90$); R_2 de stabilité intermédiaire donne stéréospécifiquement l'isomère Z et enfin R_3 *, la moins labile, n'est pas sélective (exp. 3).

Au vu des seuls résultats rapportés dans le Tableau 1, on pourrait également considérer qu'au cours du temps, parallèlement à sa destruction, le cuprate se transforme en de nouveaux réactifs de sélectivités différentes. Cependant, les expériences effectuées sur le cuprate et sur chacune de ses phases, précipité et surnageant, présentées dans la suite de cet article, conduisent à ne pas retenir cette seconde hypothèse.

(2) Distribution de R_1 , R_2 et R_3 entre le précipité et le surnageant

La localisation, soit dans le surnageant, soit dans le précipité, de chacun des réactifs a pu être établie, en particulier grâce aux résultats obtenus en examinant la variation du rapport Z/E en acétates d'énol en fonction de la proportion de I (défauts variables ou excès) ajoutée au surnageant.

Ces réactions sont réalisées après un "temps d'attente" compris entre 15 et 80 min, donc dans une période où, d'après l'étude précédente la réactivité du cuprate n'a subi aucune modification.

En ce qui concerne le surnageant, qui représente une des deux phases constituant le cuprate ($2 C_2H_5MgBr + CuI$), il est séparé du précipité par siphonnage filtrant et sa réactivité vis à vis de l' α -énone I est alors examinée.

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 2. Il ressort des résultats rapportés dans le Tableau 2 que l'entité la plus réactive contenue dans le surnageant donne spécifiquement l'isomère Z (exp. 4); il paraît raisonnable de considérer qu'il s'agit, par conséquent, de R_2 réactif qui présente la même spécificité (paragraphe 1).

L'augmentation de la proportion de l' α -énone (exp. 5) provoque l'apparition

* Entité unique ou composite.

TABLEAU 2

DISTRIBUTION DES ACETATES D'ENOL *Z* ET *E* EN FONCTION DE LA PROPORTION RELATIVE D' α -ENONE I AJOUTEE AU SURNAGEANT

Expériences ^a	Rapport molaire I/CuI ^b	Z/E ^c
4	~0.25 : 1	100
5	~0.5 : 1	85 : 15
6	>1	70 : 30

^a Dans les expériences 4 et 5 l' α -énone est intégralement consommée. ^b Voir partie expérimentale. ^c Chaque résultat est la moyenne d'au moins 2 expériences.

de l'isomère *E*, et pour un excès de I, c'est à dire lorsque la totalité du surnageant a réagi, le rapport en acétate d'énol est de *Z/E* 70 : 30. Cette distribution est identique à celle obtenue à partir du cuprate pour un temps d'attente compris entre 105 et 115 min, donc après destruction du réactif R_1 , ce qui conduit à considérer que R_1 se trouve dans le précipité; ce serait donc R_3 , présent dans le surnageant qui provoquerait le changement de répartition des isomères entre les expériences 4 et 6.

Ces expériences, effectuées alors que le cuprate n'a subi ni perte, ni modification de réactivité confirment, à notre avis, la présence dans le cuprate, dès sa formation, d'au moins 3 entités qui de par leurs réactivités paraissent raisonnablement pouvoir être identifiées à R_1 , R_2 , R_3 . Leur stabilité relative est $R_1 < R_2 < R_3$.

Notons que l'obtention unique de l'acétate *Z* (exp. 4) lorsqu'on oppose un défaut de I au surnageant est réellement attribuable à l'action d'un complexe du cuivre. On aurait, en effet, pu penser que cet acétate *Z* provient de l'acylation de l'énolate résultant de l'addition 1,4 d'une faible quantité de C_2H_5MgBr non complexé * sur I, puisque ces additions conduisent toujours à cet isomère [3].

De façon à lever cette ambiguïté, dans ce cas précis et dans tous ceux qui nous ont paru litigieux, nous avons d'abord ajouté une quantité de cyclohexanone suffisante pour consommer le magnésien éventuellement présent et ce n'est qu'ensuite que l'on fait réagir I.

Il aurait été intéressant de confirmer que le précipité réagit avec l' α -énone I de la même manière que R_1 , c'est à dire en donnant $E \gg Z$; malheureusement cette étude n'a pu être menée à bien, car le précipité lavé à l'éther, de façon à éliminer le surnageant, se détruit ** (nous avons vu d'ailleurs que R_1 est le réactif le plus labile).

Une indication favorable est cependant donnée par le fait que, si on enlève la plus grande partie du surnageant recouvrant le précipité et ce en s'abstenant de le laver, la proportion de *E* devient alors importante. Cependant, dans ce cas il se forme, en outre, à chaque fois, de la cétone II *** (eq. 2), et comme celle-ci

* Non détectable par le test de Gilman.

** Au contraire, Camus et coll. [4] constatent, dans le cas de $CH_3MgBr + x CuBr$, une augmentation de la stabilité du précipité par lavage à l'éther.

*** En l'absence de précisions concernant le mécanisme de formation de cette cétone, on peut penser qu'elle résulte de l'action de H^+ ou de H^- sur les intermédiaires formés par addition du cuprate sur I. Pour des raisons de commodité, nous choisissons d'appeler II : cétone de protonation.

TABLEAU 3

DISTRIBUTION DES ACETATES D'ENOL Z ET E EN FONCTION DE LA PROPORTION RELATIVE D' α -ENONE I AJOUTEE AU CUPRATE ^a

Expériences	Rapport molaire I/CuI	Z/E
7	0.07 : 1	76 : 24
8	0.25 : 1	70 : 30
9	0.5 : 1	67 : 33
10	>1	52 : 48

^a Chaque résultat est la moyenne d'au moins 2 expériences.

provient préférentiellement du précurseur de l'isomère Z (voir au-dessous), ce résultat s'il va dans le sens espéré ne peut être considéré comme pleinement satisfaisant.

(3) Réactivité relative des différentes entités R_1 , R_2 et R_3

L'examen du Tableau 2 montre sans ambiguïté que des deux entités R_2 et R_3 présentes dans le surnageant, R_2 précurseur de l'acétate Z est la plus réactive. Nous avons pu déterminer la réactivité relative de R_1 , présent dans le précipité, et de R_2 , en opposant au cuprate un défaut d' α -énone I. Le Tableau 3 rapporte les résultats obtenus.

Pour un défaut d' α -énone I semblable (exp. 8) à celui qui permet de former 100% de Z à partir du surnageant (exp. 4, Tableau 2) ou accentué (exp. 7) par rapport à celui-ci, on obtient toujours un mélange d'isomères Z et E. R_1 et R_2 , contenus l'un dans le précipité et l'autre dans le surnageant, réagissent donc de manière compétitive sur l' α -énone I.

On peut d'ailleurs préciser leur degré de compétitivité. En effet, lorsqu'on opère avec un défaut de cétone I tel que celui utilisé dans les expériences 7 et 8, le rapport Z/E, qui est alors légèrement supérieur à 2, traduit la compétition de R_1 et R_2 . Compte tenu du fait que R_1 et R_2 représentent respectivement 25% et 20% du cuprate actif (voir paragraphe 1) et conduisent l'un à une distribution Z/E d'environ 10 : 90 et l'autre à l'isomère Z seul, il découle d'un calcul simple que R_2 réagit sur I environ 2 fois plus vite que R_1 .

En conclusion: Le cuprate ($2 C_2H_5MgBr + CuI$) se compose d'au moins 3 entités R_1 , R_2 , R_3 qui réagissent avec l' α -énone I. R_1 se trouve dans le précipité, R_2 et R_3 dans le surnageant. Il semble établi, qu'après addition de I puis d'anhydride acétique: R_1 donne avec une bonne sélectivité l'acétate d'énol E; R_2 conduit spécifiquement à l'isomère Z; R_3 donne en proportions à peu près égales les acétates d'énol E et Z. Dans l'ordre décroissant, leur stabilité est $R_3 > R_2 > R_1$ et leur réactivité $R_2 > R_1 \gg R_3$.

Observations sur la protonation des produits résultant de l'addition du cuprate ou des phases qui le composent sur I

Dans certaines expériences que nous avons réalisées, réaction du cuprate ou d'une des deux phases qui le composent avec I puis acétylation, nous avons observé la formation, à côté des acétates d'énol, de la cétone II et cela sans que

d'opérer ensuite sur le surnageant, toutes les quantités indiquées sont multipliées par trois. Après 15 min d'agitation, le test de Gilman est vérifié (négatif).

B. Séparation du surnageant

Après préparation du cuprate (test de Gilman négatif) qui occupe un volume V , le précipité est décanté 5–10 min. Un volume v du surnageant est transvasé par siphonnage filtrant dans un ballon sous atmosphère d'azote à 0°C. La réaction est ensuite poursuivie comme dans le cas habituel.

Le volume v de surnageant est considéré comme contenant v/V du CuI initialement opposé à C_2H_5MgBr pour former le cuprate (volume V) et la proportion molaire d' α -énone est rapportée à la quantité de CuI ainsi calculée. Ce faisant, on considère ce cuprate comme un réactif homogène ayant la stoechiométrie ($2 C_2H_5MgBr + CuI$), ce qui constitue bien sûr une approximation. Cependant, les différentes expériences étant effectuées dans des conditions similaires, les variations de distribution des acétates d'énol Z et E nous paraissent pouvoir être valablement examinées en les rattachant aux variations correspondantes des proportions molaires d' α -énone ainsi calculées.

Pour la suite des opérations, on opère encore à 0°C, sous azote et avec agitation.

Addition de la cyclohexanone. L'addition éventuelle de cyclohexanone (rapport molaire cyclohexanone/CuI 0.3) est alors effectuée et ce n'est qu'ensuite, au bout de 10 min, que l'on introduit l' α -énone.

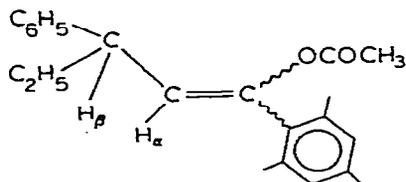
Addition de l' α -énone I. La cétone I en solution dans 10 ml d'éther est ajoutée en environ 1 min au cuprate, au surnageant ou au précipité.

Au bout de 10 min, le mélange réactionnel est acylé par un excès de Ac_2O (rapport molaire $Ac_2O/CuI \sim 20$); on attend alors 50 min puis on verse le tout dans l'ammoniaque glacé. Les produits organiques sont extraits à l'éther, lavés à l'eau, séchés sur carbonate de potassium puis analysés par RMN.

Rendement. Pour calculer le rendement en acétates d'énol Z et E , on addi-

TABLEAU 4

ATTRIBUTION RMN^a DES CONFIGURATIONS E ET Z ACÉTATES D'ENOL



Solvant	H_α de l'acétate d'énol E	H_α de l'acétate d'énol Z
C_6D_6	5.98 (d) ^b $J(H_\alpha H_\beta)$ 10.8	5.19 (d) $J(H_\alpha H_\beta)$ 9
CCl_4	5.84 (d) $J(H_\alpha H_\beta)$ 10.8	5.22 (d) $J(H_\alpha H_\beta)$ 9

^a δ (ppm); J (Hz), référence interne (TMS), Varian T60. ^b d = doublet.

tionne au mélange réactionnel, après qu'il ait été acylé, une quantité connue de dihydroanthracène qui se vira d'étalon interne en RMN.

Identification et dosage des acétates d'énol. L'attribution RMN de la configuration *E* et *Z* des acétates d'énol a été établie à partir de corrélations déjà décrites [2,6,7], voir Tableau 4.

Les dosages sont réalisés par RMN, à partir des intégrations des doublets, correspondant respectivement au H_α de l'acétate *E* et à celui de l'acétate *Z*.

L'analyse centésimale effectuée sur chacun des acétates d'énol pur est tout à fait concordante; l'acétate d'énol *Z* a été préparé par action de C_2H_5MgBr sur I puis purifié par CCM (éluant pentane/ether 95 : 5) l'acétate d'énol *E* a été isolé à partir d'un mélange d'acétates d'énol *Z* et *E* soumis à des CCM répétées (même éluant).

Bibliographie

- 1 H. Rivière et P.W. Tang, C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C, 274 (1972) 1944.
- 2 H. Rivière et P.W. Tang, Bull. Soc. Chim. Fr., (1973) 2455.
- 3 J.P. Marets et H. Rivière, Bull. Soc. Chim. Fr., (1970) 4320.
- 4 A. Camus, A. Diara et J.C. Damiano, C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C, 280 (1975) 523.
- 5 J.E. Dubois et P. Fellmann, Tetrahedron Lett., (1975) 1225.
- 6 J.J. Reihl, J.M. Lehn et F. Hemmert, Bull. Soc. Chim. Fr., (1963) 224.
- 7 H.O. House et V. Kramar, J. Org. Chem., 28 (1963) 3362.