

ALKYLATION DES CARBENOÏDES PAR DES NUCLEOPHILES

I. ALKYLATION DE CARBENOÏDES α ESTERS ET α PHOSPHONATES PAR DES CUPRATES SYMETRIQUES ET DISSYMETRIQUES

JEAN VILLIERAS, ALAIN RELIQUET et JEAN-F. NORMANT *

Laboratoire de Chimie des Organoéléments, Université Pierre et Marie Curie, Tour 44, 4 Place Jussieu, F 75230 Paris Cédex 05 (France)

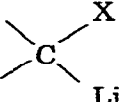
(Reçu le 12 juillet 1977)

Summary

The electrophilic character of carbenoids can be activated by addition of organocopper reagents (RCu, R₂CuM, or RCuZM), forming an unsymmetrical cuprate. Internal substitution of the carbenoid halogen by the R group leads to a new alkylated unsymmetrical cuprate reagent. R can be primary, secondary, or tertiary alkyl, aryl, thiophenyl.

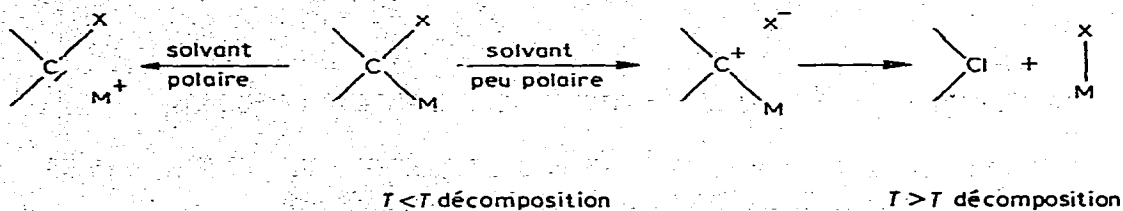
Résumé

L'addition des dérivés organocuvreux RCu ou de cuprates R₂CuM respectivement sur des carbénoïdes α esters ou α phosphonates active les propriétés électrophiles de ces derniers vraisemblablement par formation de cuprates mixtes. Elle conduit à un nouvel organométallique résultant de la substitution nucléophile de l'halogène du carbénoïde par le reste R de l'organocuvreux ou cuprate. La réaction peut ainsi être réalisée avec des cuprates symétriques ou mixtes et permet le transfert de groupes R tels que alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, aryle, thiophényle.

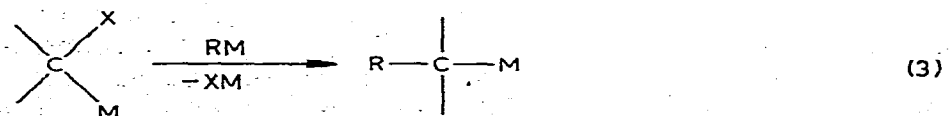
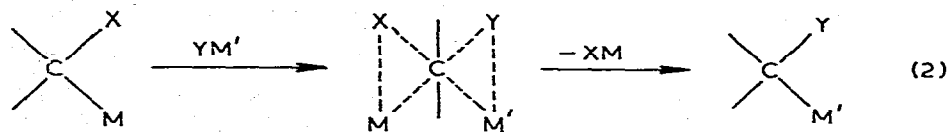
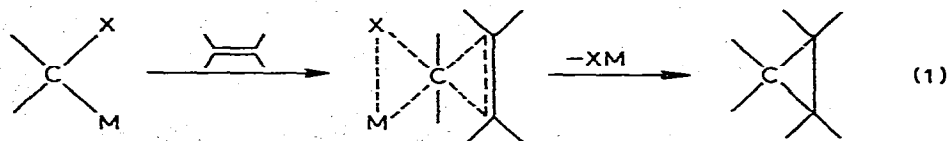
Les organométalliques α halogénés  (carbénoïdes) présentent à la

fois une réactivité nucléophile et une réactivité électrophile [1]. Suivant le milieu réactionnel et le réactif en présence, l'une ou l'autre de ces réactivités peut être mise en évidence. La réactivité nucléophile est ainsi favorisée en milieu basique (THF, HMPT) [2] à condition toutefois que la température de la réaction soit compatible avec la stabilité du réactif. Par contre, l'électrophilie de ce même

réactif peut être mise en évidence efficacement en milieu peu polaire (hydrocarbures) et souvent à des températures où sa durée de vie est très brève. On pourrait d'ailleurs être tenté de lier le caractère électrophile du réactif et sa stabilité.



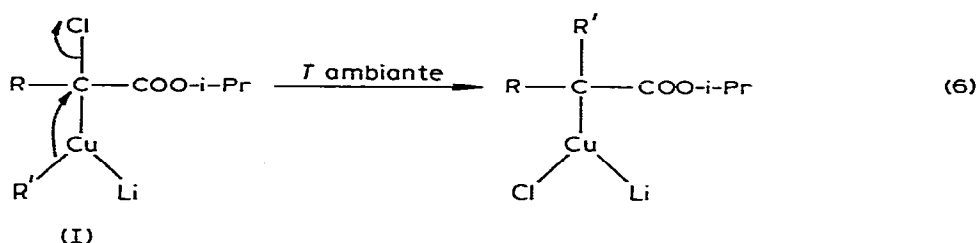
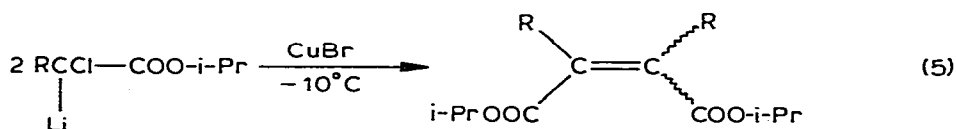
Néanmoins, il est évident que certaines réactions de type électrophile peuvent s'effectuer à des températures où le carbénoïde est stable. Parmi celles-ci signalons (i) la réaction bien connue de formation de cyclopropanes en présence d'oléfines [3] (réaction 1); (ii) la substitution d'halogènes en présence d'halogénures métalliques [4] (réaction 2); (iii) la substitution d'un halogène par un groupe alkyle en présence d'organométalliques [4,5] (réaction 3).



Cette dernière réaction, bien que souvent rencontrée lors de l'action d'un lithien ou d'un magnésien sur un dérivé polyhalogéné, n'avait pu être exploitée. Dans cette publication, nous nous proposons d'aborder ce problème et d'étudier différents facteurs susceptibles de favoriser ce nouveau type de couplage.

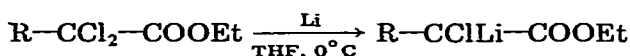
Lors de travaux récents, nous avons pu constater que des sels de métaux de transition (Cu^{I} , Mn^{II}) avaient une influence sur la stabilité des carbénoïdes et donc vraisemblablement sur leur réactivité électrophile. Ainsi, le dichlorométhyllithium mis en présence d'une quantité catalytique de bromure cuivreux complexé par deux équivalents de phosphite d'éthyle se décompose instantanément dès -100°C (réaction 4); un énolate lithien d'ester α chloré subit une réaction de couplage de type carbène-carbène en présence de CuBr à une température où

il est parfaitement stable (réaction 5). Nous avons par ailleurs observé qu'un cuprate dissymétrique d'alkyle et d'énolate d'ester α chloré stable à -10°C pouvait engendrer à température ambiante un nouvel énolate où l'atome de chlore est remplacé par le groupe alkyle (réaction 6) [6].

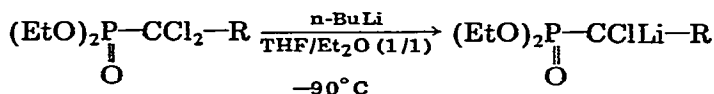


Il semble bien que quelques réactions observées par d'autres chercheurs mais non expliquées pourraient découler d'un mécanisme analogue (réaction 6): la substitution de *gem*-dichloroalcane [7], de dihalo-1,1 alcènes [8], de dihalo-1,1 cyclopropanes [9] par des dialkylcuprates.

Dans le but de reconstituer l'intermédiaire de type I, nous avons entrepris d'étudier l'action d'organocuvreux et d'organocuprates sur des carbénoïdes lithiens de bonne stabilité thermique tels que les énolates lithiens d'esters α chlorés II qui sont stables à température ambiante [10] ainsi que sur des α lithio α chlorophosphonates III parfaitement stables jusqu'à -10°C [11].



(II)

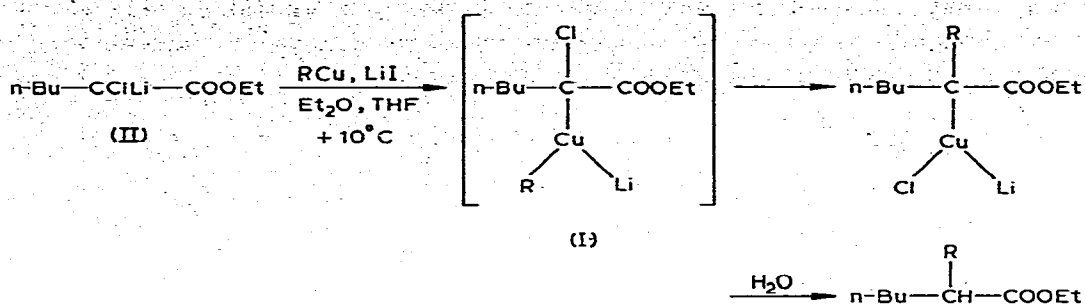


(III)

Cas des énolates d'esters II

Dans ce cas, on peut reconstituer l'intermédiaire de type I par addition d'un organocuvreux à l'énolate II. Nous avons constaté que la réaction recherchée

s'effectue lentement vers $+10^{\circ}\text{C}$,



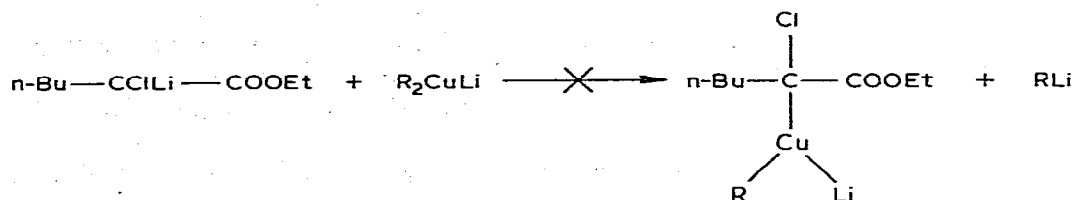
essai 1, R = CH₃, rdt. 41%

essai 2, R = n-Bu, rdt. 30%

essai 3, R = C₆H₅, rdt. 30%

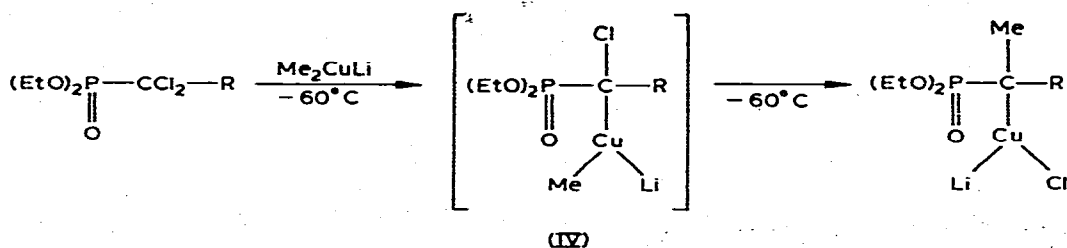
Les faibles rendements obtenus peuvent s'interpréter en considérant: l'instabilité des espèces en présence (en particulier du butylcuivre à $+10^{\circ}\text{C}$); la formation d'énolates cuivreux instables qui se décomposent rapidement en fumarates et maléates.

L'action de cuprates lithiens plus stables (surtout dans le THF) pouvait être envisagée pour éviter ces problèmes. Toutefois, dans ce cas on n'observe aucune réaction, l'échange de ligand étant vraisemblablement très défavorable.



Cas des α -lithio α -chlorophosphonates III

Lors d'une étude préalable, nous avons pu constater que des intermédiaires de type IV issus de l'action d'un dialkylcuprate sur un dichloro-1,1 phosphonate étaient particulièrement instables (par rapport à I) et engendraient rapidement à -60°C la réaction que nous cherchons à développer [12].



Ce résultat était donc très encourageant pour notre étude à condition toutefois que l'action d'un organocuvreux ou d'un organocuprate puisse conduire à

Partie expérimentale

Toutes les manipulations sont effectuées sous azote, les précautions habituelles pour protéger le milieu de l'humidité ayant été prises. Après avoir été distillés sur naphthalène-sodium (THF), les solvants sont conservés sur tamis moléculaires (Et₂O, THF). Les produits ont été identifiés par RMN, IR et analyse élémentaire. La pureté des composés a été en CPV (appareil Carlo Erba 2101) sur colonne de verre de deux mètres de longueur et de six millimètres de diamètre remplie par une phase Chromosorb W (80-100 Mesh) imprégnée de 10% de silicone SE 30. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Jeol MH 100 (produit en solution à 20% dans le CCl₄), le TMS étant pris comme référence interne. Les spectres IR ont été effectués sur un appareil Perkin-Elmer 157G. Seules sont rapportées ici les constantes physiques et les données spectroscopiques les plus caractéristiques des produits synthétisés (voir aux dessous et les Tableaux 3 et 4).

Esters

Préparation de l' α -lithio α -chloro hexanoate d'éthyle X. Dans un tétracol de 500 ml muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre basse température (-80°C , $+50^{\circ}\text{C}$) et d'une ampoule à addition isobare, on place 0.910 g (130 mmol) de lithium finement martelé en suspensions dans 40 ml de THF. A température ambiante, on additionne quelques gouttes d' α,α -dichlorohexanoate d'éthyle. On laisse la température monter jusqu'à $+28^{\circ}\text{C}$. On additionne alors lentement le reste des 10.65 g (50 mmol) d'ester α,α -dichloré dilué dans 40 ml de THF en maintenant la température de milieu réactionnel entre 0°C et 5°C . On poursuit l'agitation pendant 3 h après la fin de l'addition.

Préparation du méthyl-2 hexanoate d'éthyle. Sous atmosphère d'azote, on additionne rapidement à 62.5 mmol de méthylcuivre (MeLi + CuI) refroidi à -60°C , la solution de l' α -lithio α -chlorohexanoate d'éthyle maintenu elle aussi à -60°C . On laisse alors la température remonter doucement jusqu'à

TABLEAU 3

CARACTERISTIQUES DES ESTERS OBTENUS DANS LES ESSAIS 1--3

Essai	Produits obtenus	Eb. ($^{\circ}\text{C}/\text{mmHg}$)	n_{D}^{20}	IR ν (cm^{-1})	RMN (δ , ppm)
1	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$	65/13	1.4091	1735	1.22 (t, 3H, OCH_2CH_3) 4.02 (q, 2H, OCH_2CH_3) 2.28 (m, H, >CHCH_3) 1.09 (d, 3H, >CHCH_3)
2	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	105/16	1.4251	1735	1.22 (t, 3H, OCH_2CH_3) 4.02 (q, 2H, OCH_2CH_3) 2.20 (se, H, >CH-)
3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(n\text{-C}_4\text{H}_9)\text{COOC}_2\text{H}_5$	98/0.5	1.4908	1725	1.22 (t, 3H, OCH_2CH_3) 4.04 (q, 2H, OCH_2CH_3) 3.38 (t, H, >CH-) 7.16 (s, 5H, arom.)

TABLEAU 4

CARACTERISTIQUES DES PHOSPHONATES OBTENUS DANS LES ESSAIS 3-18

Essai	Produit obtenu	Eb. (°C/mmHg)	n_D^{20}	IR ν (cm ⁻¹)	RMN (δ , ppm)
3	(CH ₃) ₂ CHPO(OC ₂ H ₅) ₂	83/19	1.4149	960, 1027 1060, 1235	1.28 (t, 6H, OCH ₂ CH ₃) 3.94 et 4.02 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃) 1.10 (dd, 6H, PCH(CH ₃) ₂) 1.74 (m, H, PCH(CH ₃) ₂) 1.30 (t, 6H, OCH ₂ CH ₃) 3.04 et 4.12 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃) 1.12 (dd, 3H, PCH-CH ₃)
4, 5, 10 11 et 12	n-C ₄ H ₉ CH(CH ₃)PO(OC ₂ H ₅) ₂	91/1.2	1.4276	960, 1030 1060, 1250	1.26 (t, 6H, OCH ₂ CH ₃) 3.91 et 3.99 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃)
7	(n-C ₄ H ₉) ₂ CHPO(OC ₂ H ₅) ₂	102/0.5	1.4384	960, 1030 1060, 1245	1.08 et 1.20 (2t, 6H, OCH ₂ CH ₃) 3.80 et 3.98 (2q, 4H, OCH ₂ CH ₃) 1.52 (dd, 3H, PCH-CH ₃) 3.14 (dq, H, PCH-CH ₃) 7.22 (m, 5H, arom.)
8	C ₆ H ₅ CH(CH ₃)PO(OC ₂ H ₅) ₂	103/0.4	1.4915	960, 1025 1055, 1250	0.96 et 1.24 (2t, 6H, OCH ₂ CH ₃) 3.68 et 3.98 (2q, 4H, OCH ₂ CH ₃) 2.84 (m, H, PCH-) 7.14 (s, 5H arom.)
9	C ₆ H ₅ CH(n-C ₄ H ₉)PO(OC ₂ H ₅) ₂	123/0.4	1.4859	960, 1030 1060, 1250	1.28 (t, 6H, OCH ₂ CH ₃) 3.97 et 4.05 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃) 1.07 (dd, 3H, PCH-CH ₃)
14 et 15	s-C ₄ H ₉ CH(CH ₃)PO(OC ₂ H ₅) ₂	82/1	1.4316	960, 1030 1050, 1250	1.28 (t, 6H, OCH ₂ CH ₃) 3.97 et 4.05 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃) 1.07 (dd, 3H, PCH-CH ₃)
17	t-C ₄ H ₉ CH(CH ₃)PO(OC ₂ H ₅) ₂	67/0.4	1.4353	955, 1030 1060, 1235	1.28 (t, 6H, OCH ₂ CH ₃) 3.98 et 4.00 (2q, 4H, OCH ₂ CH ₃) 1.14 (dd, 3H, PCH-CH ₃) 3.10 (m, H, PCH-CH ₃) 1.04 (s, 9H, -C(CH ₃) ₃)
17	C ₆ H ₅ SCH(CH ₃)PO(OC ₂ H ₅) ₂	130/0.2	1.5292	960, 1025 1055, 1250	1.28 (t, 6H, OCH ₂ CH ₃) 4.16 et 4.20 (2q, 4H, OCH ₂ CH ₃) 1.50 (dd, 3H, PCH-CH ₃) 3.24 (dq, H, PCH-CH ₃) 7.46 (m, 5H, arom.)

+5°C. Après 1 h d'agitation à +5°C, on refroidit le milieu à -80°C et on hydrolyse rapidement avec 250 ml d'un mélange 1/1 d'une solution d'ammoniaque à 33% et d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après addition de 100 ml d'hexane, on décante et on extrait deux fois avec 100 ml d'hexane. La phase organique est lavée deux fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée (MgSO₄). Par distillation, on obtient 3.25 g de méthyl-2 hexanoate d'éthyle: rdt. 41%; Eb. 65°C/13 mmHg, n_D^{20} 1.4091.

Phosphonates

Préparation du chloro-1 lithio-1 éthyl phosphonate de diéthyle. Dans un tétracol de 125 ml muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre basse température et d'une ampoule à addition isobare, on place 5.87 g (25 mmol) de α,α -dichloroéthylphosphonate de diéthyle puis 40 ml d'éther et 40 ml de THF. A température inférieure à -100°C, on ajoute goutte à goutte 12.5 ml d'une solution étherée de butyllithium (25 mmol). On maintient la température à -100°C pendant 15 min puis on laisse remonter à -80°C. On maintient l'agitation 15 min.

Préparation de l'isopropylphosphonate de diéthyle. La solution du lithien précédent est refroidi à -90°C et additionnée rapidement à une solution de diméthylcuprate de lithium (35 mmol) dans l'éther maintenue à -90°C. On laisse la température remonter jusqu'à -40°C. Après 15 min d'agitation à -40°C, on refroidit le milieu à -80°C et on hydrolyse rapidement avec 250 ml d'un mélange 1/1 d'une solution d'ammoniaque à 33% et d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après addition de 100 ml d'éther, on décante et on extrait deux fois avec 100 ml d'éther. La phase organique est lavée deux fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée (MgSO₄). Par distillation * on obtient 3.5 g d'isopropylphosphonate de diéthyle; rdt. 78%, Eb. 83°C/19 mmHg, n_D^{20} 1.4149.

Bibliographie

- 1 G. Köbrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 6 (1967) 41.
- 2 J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1967) 1520; J. Villieras, P. Perriot et J.F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, sous presse; J. Villieras, *Organometal. Chem. Rev. A*, 7 (1971) 81.
- 3 W. Kirmse, *Carbene Chemistry, Organic Chemistry*, Vol. 1, Academic Press, New York-London.
- 4 J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1967) 1511.
- 5 V. Franzen et L. Fikenstcher, *Chem. Ber.*, 95 (1962) 1958.
- 6 J. Villieras, J.R. Disnar et J.F. Normant, *J. Organometal. Chem.*, 81 (1974) 281.
- 7 J. Klein et R. Levene, *Tetrahedron Lett.*, (1974) 2935; G.H. Posner, G.L. Loomis et H.S. Saway, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 1373.
- 8 W.G. Dauben et W.M. Welch, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 4531.
- 9 G. Descoins, M. Julia et H. van Sang, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1971) 4087; K. Kitatani, T.M. Miyama et H. Nozaki, *J. Amer. Chem. Soc.*, 98 (1976) 2362.
- 10 J. Villieras, P. Perriot, M. Bourgain et J.F. Normant, *J. Organometal. Chem.*, 102 (1975) 125; J. Villieras, P. Perriot, M. Bourgain et J.F. Normant, *Synthesis*, (1975) 533.
- 11 P. Coutrot, C. Laurenc, J.F. Normant, P. Perriot, P. Savignac et J. Villieras, *Synthesis*, (1977) 615.
- 12 P. Perriot, J. Villieras et J.F. Normant, *Résultats non publiés*.
- 13 G.H. Posner, C.E. Whitten et J.J. Sterling, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95 (1973) 7786.

* Dans le cas du diphenylcuprate de lithium, la distillation est précédée d'une chromatographie sur colonne d'alumine basique (modules AFNOR 18-23) désactivée par 5% d'eau. L'élution à l'hexane fournit une première fraction contenant du biphenyle; la seconde fraction éluee à l'acétate d'éthyle permet de recueillir après évaporation le nouveau phosphonate possédant un substituant arylé dont la purification est achevée par distillation.