

ADDITION DES CUPRATES AUX SYSTEMES ALLENIQUES ACTIVES: REACTIVITE DES INTERMEDIAIRES

JACQUES BERLAN * et KARIM KOOSHA

E.R.A. du C.N.R.S., No. 390, Laboratoire de Chimie, Organique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 11 rue P. et M. Curie, 75005 Paris (France)

(Reçu le 19 décembre 1977)

Summary

The addition of lithium dimethylcuprate to allenic phosphine oxide or carbonyl compounds leads, via a *I-2* addition to the activated carbon-carbon double bond, to stable organocopper(I) species including methyl and functional allyl groups. We have studied the reactivity of such species with two models. In their reaction with an electrophile they transfer, most often specifically, either the methyl or the allyl group, and in this latter case the reaction is also most often stereo- and regio-selective. At this time it is however difficult to rationalise these observations but some interesting applications may be envisaged for synthetic purposes.

Résumé

L'addition du diméthylcuprate de lithium sur les oxydes de phosphine et les carbonylés alléniques procède par une addition *I-2* sur la double liaison activée. Il en résulte des espèces organocuvreuses stables comportant un groupe méthyle et un groupe allyle fonctionnel. Nous avons étudié sur deux exemples la réactivité de ces espèces. Opposées à divers électrophiles elles transfèrent, le plus souvent sélectivement, soit le groupe méthyle soit le groupe allyle; dans ce dernier cas la réaction est presque toujours stéréo- et régiosélective. Les facteurs qui régissent la sélectivité restent, pour l'instant, difficiles à préciser. Cette étude laisse cependant entrevoir d'intéressantes applications en synthèse.

Introduction

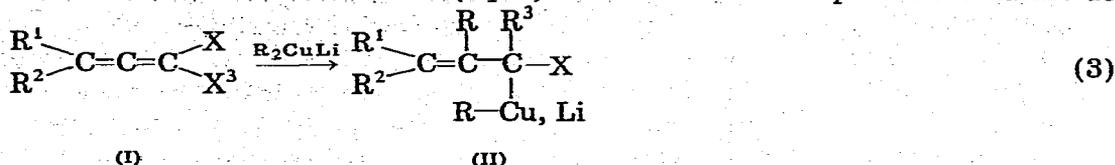
L'emploi de cuprates dissymétriques de type $(R_t CuR_r)Li$ ou R_t est un groupe transférable dans une réaction d'addition ou de couplage et R_r un groupe restant lié au cuivre a été largement décrit: $R_r = CN$ [1], $R''C \equiv C$ [2,3], $R''O$ [3,4], $R''S$ [3].

Par contre la sélectivité de transfert n'a été que peu étudiée dans le cas des homocuprates dissymétriques où les deux groupes sont susceptibles de réagir [5,7,8] *. Ce problème est pourtant fondamental pour l'utilisation des cuprates en synthèse. En effet les deux réactions caractéristiques des cuprates symétriques, couplage C [12,16] et addition A [6,9,10] sont susceptibles de conduire à un nouveau cuprate qui est, lui, dissymétrique (éq. 1 et 2).



Le cours de la réaction de l'organocuvreux ainsi formé, de type $(RCuR')Li$, avec un électrophile E ajouté in situ sera au moins partiellement conditionné par la sélectivité du transfert **.

Nos précédentes études sur l'addition des cuprates aux systèmes alléniques activés nous ont conduit à aborder ce point sur deux exemples. Comme nous l'avons montré la réaction des cuprates avec les systèmes alléniques I conduit, dans un premier stade, à une nouvelle espèce de type cuprate II par une addition 1,2 sur la double liaison activée (éq. 3). La stabilité de II dépend de la nature de

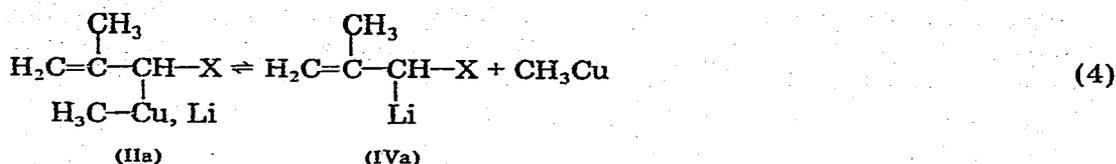


(X = C(O)R⁴ [10b]; C(O)OR⁴ [11]; S(O)_nAr (n = 1,2) [11]; P(O)(C₆H₅)₂ [6,10a])

R, R¹, R², R³ et X.

Nous avons choisi de réaliser l'étude de la réactivité de l'intermédiaire II à l'aide de deux substrats modèles de type oxyde de phosphine (Ia) et cétone allénique (Ib). Dans ce cas en effet le cuprate intermédiaire II est stable alors que quand X = S(O)_nAr il se dissocie totalement et rapidement en lithien et alkylcuvre.

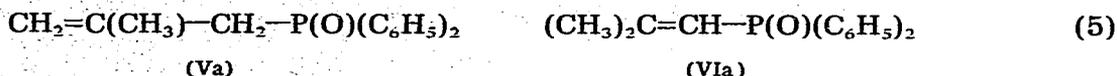
Pour le composé Ia (R¹ = R² = R³ = H; X = P(O)(C₆H₅)₂) le cuprate IIa (R = CH₃) est en équilibre avec le lithien IVa et du méthylcuvre [10a] (éq. 4).



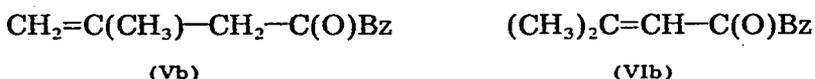
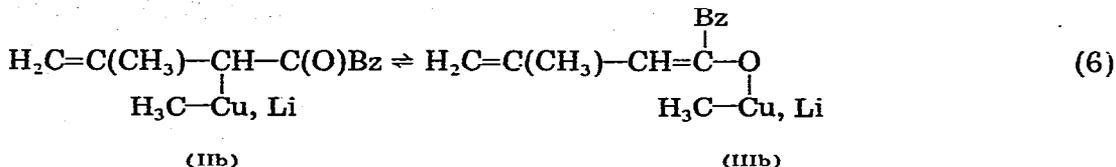
* Récemment l'addition d'homocuprates dissymétriques RR'CuLi où R et R' sont des groupes alkyles ou phényles à des systèmes alléniques activés a permis d'établir l'ordre de préséance suivant: t-C₄H₉ > i-C₃H₇ ≈ n-C₄H₉ > CH₃ > C₆H₅ [8] C₆H₅.

** La formation d'un tel cuprate ou de l'énolate cuivreux isomère dans le cas d'α-étones a également des implications sur le plan de la stéréochimie d'alkylation de tels intermédiaires [9].

A l'hydrolyse IIa conduit à Va et IVa à VIa (éq. 5).



Pour le composé Ib ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; $\text{X} = \text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) le cuprate IIb ($\text{R} = \text{CH}_3$) est en équilibre avec l'énolate cuivreux IIIb [10b] (éq. 6). A l'hydrolyse IIb conduit à Vb et IIIb à VIb.

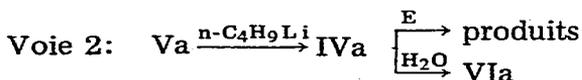
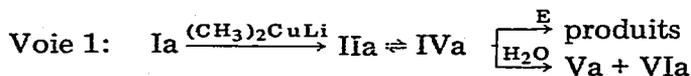


L'existence des espèces IIb, IIIb en solution a pu être confirmée d'après les spectres RMN des milieux réactionnels correspondants [11].

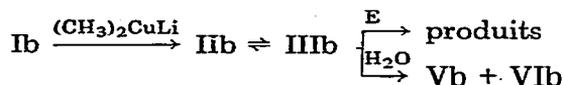
Dans le cadre de cette étude nous avons ajouté in situ un électrophile E au milieu réactionnel résultant de l'addition du diméthylcuprate de lithium sur l'oxyde de phosphine Ia (Schéma 1, voie 1) et sur la cétone allénique Ib (Schéma 2)*.

Les résultats sont rassemblés respectivement dans les Tableaux 1 et 2. Pour $\text{X} = \text{P}(\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ nous les avons comparés à ceux obtenus lors de la réaction du lithien IVa préparé indépendamment par métallation de Va (Schéma 1, voie 2).

SCHEMA 1



SCHEMA 2



Discussion des résultats

Avec l'oxyde de phosphine Ia, dans les deux premiers cas, les voies 1 et 2 conduisent à des composés différents (Tableau 1) (ceci confirme d'ailleurs la formation, selon la voie 1, du cuprate IIa, formation déjà établie [10a] par d'autres voies). De ce fait les produits formés selon la voie 1 résultent sans ambiguïté de la réaction du cuprate IIa. Dans les deux autres cas, par contre, les deux voies

* L'addition du méthylcyanocuprate sur les sulfones ou sulfoxydes alléniques conduit à un cuprate intermédiaire stable $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CuCNLi})\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$. La réactivité de ce dernier est nulle à -23°C vis à vis de l'aldéhyde cinnamique et du bromure d'allyle pour 30 min de réaction (solvant THF/éther 50/50). Bien que cette espèce soit potentiellement capable de transférer son groupe allyle nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations.

TABEAU 1
LES RESULTATS DES REACTIONS SELON SCHEMA 1; X = P(O)(C₆H₅)₂

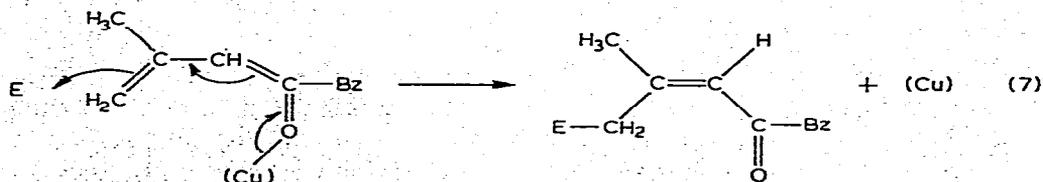
Electrophile	Voie 1, produit formé: complexe IIa	Rdt. (%) ^a	Voie 2, produit formé: anion IVa	Rdt. (%) ^b
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CHX} \\ \\ \text{HOCH}_2 \end{array}$ ^e	30	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CCHX} \\ \\ \text{H}_2\text{CCH}=\text{CH}_2 \end{array}$	40
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}-\text{X}$ (Ia) ^d	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{X} \end{array}$	70 ^c	Polymères	
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6\text{CH}=\text{CH} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{C}=\text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CCHX} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{CHCH}_2\text{CC}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array}$	66	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CCHX} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{CHCH}_2\text{CC}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array}$	45
$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{HOC}(\text{CH}_2\text{C}=\text{CHX})_2 \end{array}$	20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{HOC}(\text{CH}_2\text{C}=\text{CHX})_2 \end{array}$	40

^a Rendement calculé par rapport à la quantité d'allénique mise en jeu. ^b Rendement calculé par rapport à la quantité de composé Va mise en jeu. Une polymérisation partielle lors de la métallation de Va permet d'expliquer les faibles rendements obtenus. ^c Rendement calculé par rapport à la quantité totale d'allénique utilisé; le complément à 100 est constitué de produits lourds non identifiés. ^d Le méthylcuivre pur ne s'additionne pas, dans ces conditions, sur Ia. ^e Isomère Z exclusivement.

donnent des résultats identiques. Du fait de l'existence de l'équilibre $\text{IIa} \rightleftharpoons \text{IVa}$ aucune conclusion ne peut être tirée. Il est cependant probable qu'avec le chlorure d'acétyle le produit formé résulte de la réaction du lithien IVa sur cet électrophile; il est connu en effet que la réaction des cuprates avec les chlorures d'acide conduit généralement à des cétones.

Dans le cas de la cétone allénique Ib, comme nous l'avons déjà montré, le lithien IVb est absent du milieu réactionnel [10b]*. Mais ici encore du fait de l'existence de l'équilibre $\text{IIb} \rightleftharpoons \text{IIIb}$ il est difficile de déterminer à laquelle de ces deux espèces est imputable la formation des composés obtenus. Ceux-ci résultent du transfert soit du groupe méthyle, soit du groupe allyle fonctionnel.

Il est cependant possible de faire quelques observations:



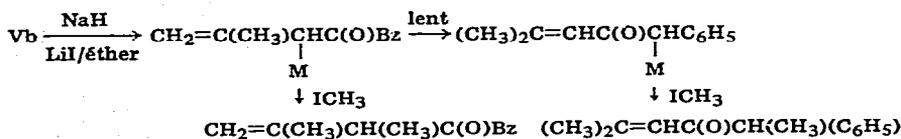
(E = Ib ; $\text{H}_5\text{C}_6\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$)

* Ceci est confirmé par l'absence de réaction observée avec l'iodure de méthyle: nous avons pu montrer en effet (voir Tab. 2, note a) que IVb préparé indépendamment réagit sur cet électrophile.

TABLEAU 2
LES RESULTATS DES REACTIONS SELON SCHEMA 2

Electrophile	Produits formés	Rdt. (%)
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{CHC}}}-\text{Bz}$ (Ib)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Bz} + (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(\text{O})\text{Bz} \end{array}$ (Vb) (VIb)	43 ^b (Vb/VIb) 70/30)
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}-\text{P}(\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ (Ia)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{CC}=\text{CHC}(\text{O})\text{Bz} \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Bz} \end{array}$ Vb + VIb $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CCH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \end{array}$	33 ^{b e} 86 ^b (Vb/VIb 80/20) 83 ^d
$\text{H}_5\text{C}_6\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{CC}=\text{CHC}(\text{O})\text{Bz} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	25 ^e
$\text{H}_5\text{C}_6\text{C}=\text{CCH}_2\text{Br}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CCHC}(\text{O})\text{Bz} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	25 ^e (50% de produits non identifiés)
CH_3I^a	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(\text{O})\text{Bz} \\ \text{(VIb)} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \\ \text{C}=\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	75 ^{b, f} 70 ^g
	Pas de réaction après 2 h à +20°C; Vb/VIb est obtenu après hydrolyse	

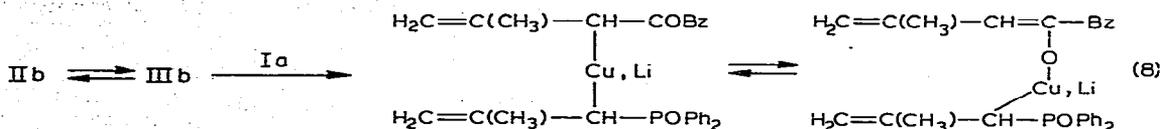
^a Récemment un exemple d'alkylation par ICH_3 été décrit [15] pour une réaction analogue. Les auteurs signalent cependant qu'un changement de solvant est nécessaire pour que la réaction ait lieu. Il est probable que le remplacement de l'éther par le diméthoxyéthane modifie la nature des intermédiaires. Nous avons d'ailleurs pu établir que le lithien IVb peut être alkylé dans l'éther par ICH_3 selon:



(M = Na, Li)

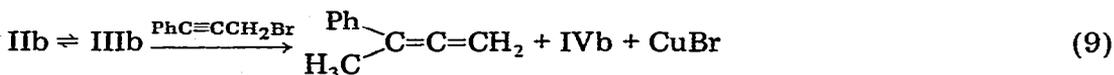
^b Rendement calculé par rapport à la quantité de cétone allénique mise en jeu. ^c Une faible quantité de ce composé (5–10%) est toujours formée lors de l'addition du diméthylcuprate sur Ib en quantité stoechiométrique. ^d Rendement calculé par rapport à la quantité de la engagée. ^e Rendement calculé par rapport à la quantité de chalcone engagée. ^f Un résultat analogue est obtenu avec le bromure d'allyle; cependant la quantité de butène formé n'a pas été déterminée. ^g Rendement calculé par rapport à la quantité de bromé engagée.

— il est remarquable que tous les composés résultant du transfert du groupe allyle par le carbone γ aient la configuration *Z*. Par analogie avec les résultats de la deutériation du mélange IIb IIIb [10b] il est permis de penser que ces composés sont formés par réaction de l'énolate cuivreux selon l'éq. 7.



— quand E = Ia seul le groupe méthyle est transféré. L'obtention, à l'hydrolyse, d'un mélange Vb VIb laisse supposer qu'un nouveau cuprate intermédiaire est formé (éq. 8). En effet la formation dans cette réaction des lithiens IVa ou IVb conduirait à l'hydrolyse aux composés α, β éthyléniques VIa ou VIb.

— quand E = $\text{H}_5\text{C}_6\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ on observe, outre le transfert du seul groupe méthyle, la formation exclusive de VIb; par ailleurs un précipité de bromure cuivreux est formé. On doit donc envisager le schéma réactionnel suivant (éq. 9);



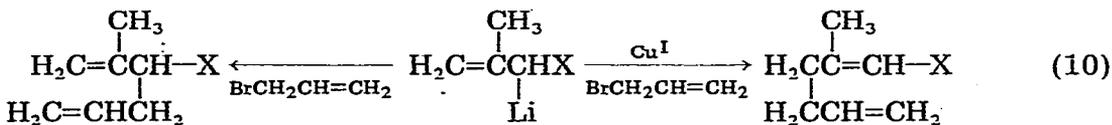
le lithien IVb formé conduit à l'hydrolyse à VIb [10b].

En conclusion, les espèces organocuiivreuses IIa, IIb, IIIb résultant de l'addition du diméthylcuprate de lithium sur Ia et Ib transfèrent, lorsqu'elle sont opposées à un électrophile, soit le groupe méthyle soit le groupe allyle par une réaction d'addition ou de couplage. Dans la plupart des cas ce transfert est non seulement sélectif mais aussi stéréo et régiosélectif, le groupe allyle fonctionnel réagissant par l'un ou l'autre des sites α ou γ .

Il est toutefois impossible, pour l'instant, de déterminer les facteurs qui régissent l'orientation de la réaction.

Cette étude met ainsi en relief les difficultés que présente l'interprétation des résultats de réactions mettant en jeu des cuprates.

Elle laisse également entrevoir une possibilité illustrée par le schéma suivant (éq. 10).



(X = P(O)(C₆H₅)₂)

Un telle modification de réactivité d'un lithien en présence d'un composé du cuivre(I) a été également observée avec une sulfone [13] et pourrait faire l'objet d'intéressantes applications en synthèse.

Partie expérimentale

La préparation de l'oxyde de phosphine Ia a déjà été décrite [6]. La cétone Ib a été préparée selon Gaudemar [14].

La préparation des cuprates et l'addition de ceux-ci sur les systèmes alléniques activés a été décrite [6,10].

Mode opératoire standard adopté

Toutes les réactions ont été réalisées sous atmosphère d'argon avec toutes les précautions rigoureuses nécessaires pour éviter toute trace d'humidité et d'oxygène. Les expériences ont été effectuées dans des ballons tricolis avec agitation magnétique. Solvants et réactifs en solution ont été introduits à l'aide de seringues au travers de bouchons à jupe rabattable.

A -23°C , à 10^{-3} mol de diméthylcuprate de lithium préparé en solution dans 5 ml d'éther ajouter 10^{-3} mol de substrat allénique en solution dans 5 ml de solvant (THF pour l'oxyde de phosphine Ia, éther pour la cétone Ib). Laisser réagir 30 min à -23°C puis ajouter 10^{-3} mol d'électrophile en solution dans 5 ml de solvant (éther ou THF quand E = Ia). Laisser réagir 30 min à -23°C . Hydrolyser par une solution saturée de chlorure d'ammonium.

Après extraction (par 3 fois 20 ml d'éther) et séchage sur sulfate de magnésium les produits ont été séparés ou purifiés par chromatographie préparative sur plaque. (Silicagel Merck PF 254 + 366; - éluant chloroforme/méthanol 95/6 pour les oxydes de phosphines; hexane acétate d'éthyle 80/20 dans tous les autres cas.)

Les composés ont été identifiés par spectrométries IR, RMN et par observation de leur pic de masse. Leurs principales caractéristiques sont rassemblés dans le Tableau 3.

Bibliographie

- 1 J.P. Gordier, L. Hamon, J. Levisalles et J. Wagnon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1973), 88.
- 2 W.J. Corey et D.J. Beames, *J. Amer. Chem. Soc.*, 34 (1972) 7210.
- 3 G.H. Posner, C.E. Whitten et J.J. Sterling, *J. Amer. Chem. Soc.* 95 (1973) 7788.
- 4 G.M. Whitesides, J.S. Sadowski et J. Lilburn, *Amer. Chem. Soc.*, 96 (1974) 2829.
- 5 W.H. Mandeville et G.M. Whitesides, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 400.
- 6 (a) K. Koosha; J. Berlan, M.L. Capmau et W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1975) 1284; (b) *ibid.*, (1975) 1291.
- 7 F. Leyendecker, J. Drouin, J.J. Debessé et J.M. Conia, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 1591.
- 8 K. Koosha, Thèse 27 mai 1977, Paris.
- 9 G.H. Posner et C. Lentz, communication personnelle; P. Four, H. Rivière et Ping-Wah Tang, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 3879.
- 10 (a) J. Berlan, J.P. Battioni et K. Koosha, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 3351. (b) *ibid.*, (1976) 3355.
- 11 K. Koosha et J. Berlan, résultats non publiés.
- 12 J. Berlan, Thèse, 17 juin 1974, Paris.
- 13 K. Koosha et M.L. Capmau, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 279 (1974) 585.
- 14 R. Couffignal et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 898.
- 15 M. Bertrand, G. Gil et J. Viala, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 1785.
- 16 H.O. House, D.G. Koespell et W.J. Campbell, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 1003.