

## CHIMIE ORGANOMETALLIQUE

### XXIII \* SYNTHÈSE D'ARENES SUBSTITUES PAR ADDITION D'UN NUCLEOPHILE A UN CATION D' $\eta^6$ -ARENE $\eta^5$ -CYCLOPENTADIENYL-FER PUIS PAR DECOMPLEXATION DU METAL

J.C. BOUTONNET et E. ROSE \*

*Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire de Chimie Organique ERA 127, T.44-45,  
 4 Place Jussieu - 75230 Paris Cedex 05 (France)*

(Reçu le 25 mai 1981)

#### Summary

The product distribution obtained by the addition of  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}^-$  to an  $\eta^6$ -arene- $\eta^5$ -cyclopentadienyliron cation is studied. The formation of the substituted arene from  $\eta^5$ -cyclohexadienyl- $\eta^5$ -cyclopentadienyliron is described.

#### Résumé

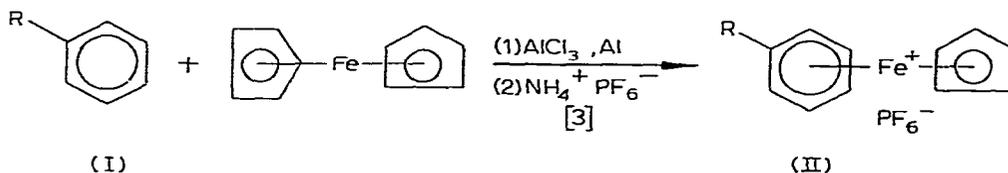
La distribution des produits formés par addition de  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}^-$  sur un cation  $\eta^6$ -arène  $\eta^5$ -cyclopentadiényl-fer a été étudiée. L'obtention de l'arène substitué à partir d'un  $\eta^5$ -cyclohexadiényl  $\eta^5$ -cyclopentadiényl-fer est décrite.

#### Introduction

Nous avons montré, dans l'article précédent que l'addition d'un nucléophile  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}^-$  sur un arène (IV) complexé à du chrome tricarbonyle s'effectuait d'une manière prépondérante sur le carbone C(5) de l'arène. Nous nous sommes proposés de réaliser la même étude sur un complexe arène-fer.

Les cations d' $\eta^6$ -arène  $\eta^5$ -cyclopentadiényl-fer (II) sont préparés, d'après les données de la littérature, à partir d'un arène (I), de ferrocène, de chlorure d'aluminium et d'aluminium (éq. 1) et peuvent subir l'addition d'un nucléophile Nu [2].

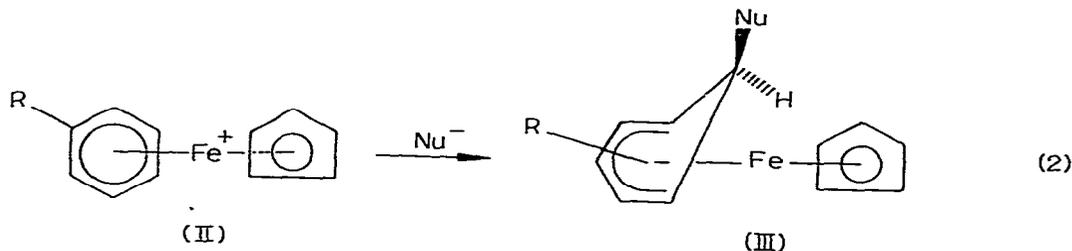
\* Article précédent voir réf. 7.



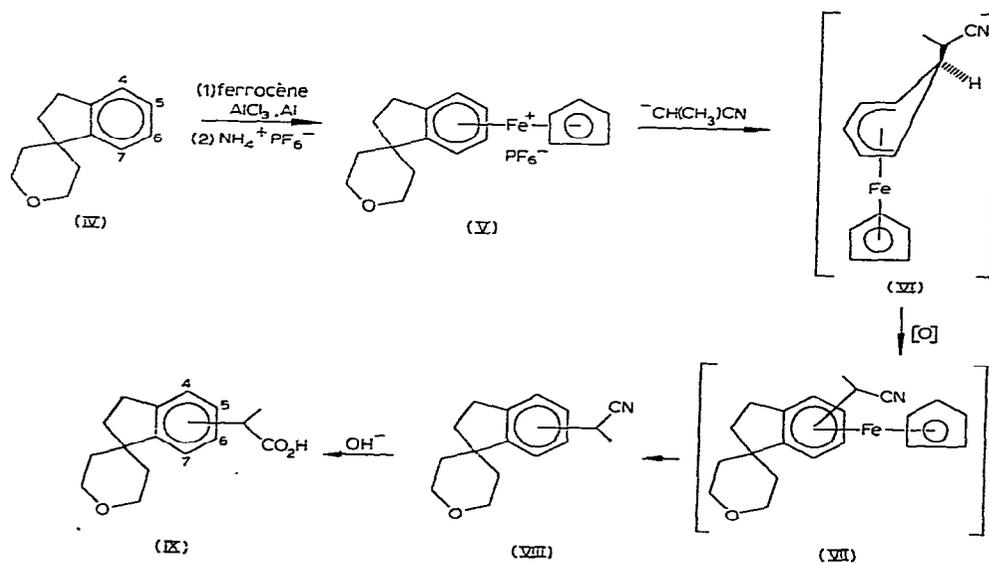
L'effet de la nature du groupe R qui substitue l'arène, lors de l'addition d'un nucléophile sur un cation II a été étudiée lorsque R = Me [2b], Cl [2c], OMe [2d], CO<sub>2</sub>Me [2f] et lorsque le nucléophile est un hydrure LiAlH<sub>4</sub> ou NaBH<sub>4</sub> [2a,b,c,d,f] Me<sup>-</sup> [2e,g], Et<sup>-</sup> [2g] et C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup> [2a,e,g] (éq. 2).

Ces études ont montré que la nature du substituant R n'entraînait pas une régiosélectivité de l'addition du nucléophile sur le cation II semblable à celle, bien connue, des substitutions électrophiles sur les arènes non complexés correspondants [4].

Par exemple, lorsque R est un méthoxy carbonyle, l'hydrure s'additionne en position *ortho*, *mé*ta et *para* du groupe méthoxycarbonyl dans les proportions respectives de: 89, 7 et 4% (éq. 2) [2f]. Par contre, ces proportions sont respec-



## SCHEMA 1



a : Substitution en C(4)  
b : Substitution en C(5)

c : Substitution en C(6)  
d : Substitution en C(7)

tivement égales à 40, 40 et 20 lorsque R = Me et lorsque le nucléophile est un hydruure ou Me<sup>-</sup>.

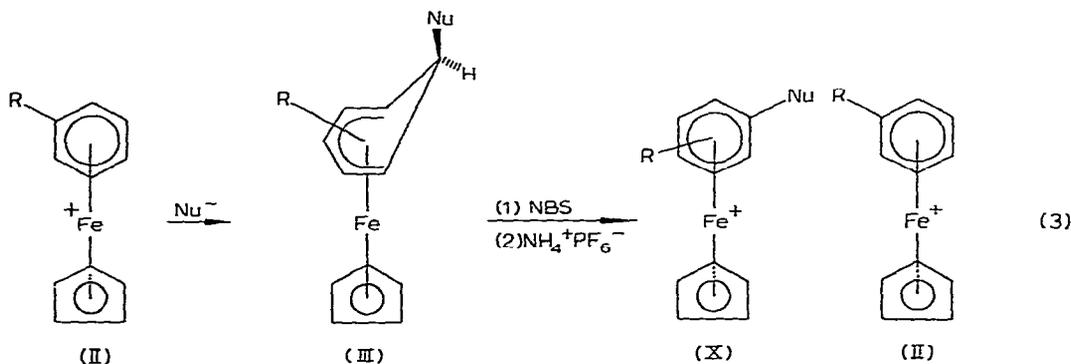
Ces études ont montré qu'un substituant accepteur d'électrons favorisait l'addition d'un nucléophile sur le cation II en *ortho* de ce substituant lorsque le nucléophile est un hydruure [2f]. De manière à connaître la régiosélectivité de l'addition de <sup>-</sup>CH(CH<sub>3</sub>)CN sur le cation V en vue de synthétiser l'acide IXb qui présente d'intéressantes propriétés pharmaceutiques [1a], la séquence réactionnelle résumée dans le Schéma 1 a été réalisée en particulier par la mise au point d'une méthode d'obtention de l'arène substitué (VIII) à partir de l' $\eta^5$ -cyclohexadiényl  $\eta^5$ -cyclopentadiényl-fer (VI)

## Résultats et discussion

Le cation V a été préparé par la méthode décrite par Nesmeyanov [3] dans le cas d'autres arènes, à partir de l'arène IV [7], de chlorure d'aluminium, d'aluminium, et de ferrocène. A la suite d'une étude d'optimisation de rendement \*, le cation V est obtenu avec un rendement de 59% d'une manière reproductible à partir d'une mole d'arène IV pour 2.5 moles de ferrocène, 4 moles de chlorure d'aluminium et 1 mole d'aluminium à reflux 3 h dans l'octane \*\* puis traitement à l'hexafluorophosphate d'ammonium. En effet, en utilisant une mole de ferrocène, le rendement maximum en cation V est de 40%.

L'action de LiCH(CH<sub>3</sub>)CN [8] sur le cation V en solution dans le THF à -30°C livre un complexe du fer (VI) non isolé qui est oxydé par le *N*-bromo succinimide (NBS).

Il est connu que le NBS arrache par exemple un hydrogène d'un  $\eta^5$ -cyclohexadiényl  $\eta^5$ -cyclopentadiényl-fer (III) (Nu = H) et fournit le cation X (Nu = H) (éq. 3).



Il a été montré aussi que dans le cas d'un  $\eta^5$ -cyclohexadiényl  $\eta^5$ -cyclopentadiényl-fer (III) où le groupe cyclohexadiényle est substitué par une chaîne carbonée (Nu = Me, Et, Ph, CH<sub>2</sub>Ph, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), la réaction évolue dans deux directions différentes selon la nature du nucléophile Nu qui s'est additionné au complexe

\* L'emploi d'acétyl ferrocène, trop cher, a été évité, bien qu'il soit décrit comme fournissant de meilleurs rendements en cation de type II [5].

\*\* L'utilisation d'heptane ne fournit pas le complexe avec un tel rendement, l'utilisation de nonane n'améliore pas le rendement.

TABLEAU 1

PROPORTION DES CATIONS X ET II OBTENUS PAR OXYDATION PAR LE NBS DU COMPLEXE III

Nu	Rdt. (%) III → X + II	% X	% II	réf.
Me		~100		2g
Me, Ph	60	100		2e
Et	80	<sup>a</sup>	<sup>b</sup>	2g
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50	0	100	2g
C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	3		<sup>c</sup>	2g

<sup>a</sup> Proportions non déterminées. <sup>b</sup> Un large excès de NBS augmente la proportion de II qui est toujours majoritaire [2g]. <sup>c</sup> La proportion de X/II est de 2/1 si l'oxydant utilisé est CPh<sub>3</sub>BF<sub>4</sub>.

II. Dans le cas où Nu = Me [2e, 2g] et Nu = Ph [2e], le cation X se forme uniquement par coupure de la liaison C—H, c'est à dire par abstraction de l'hydrogène *endo* du complexe III. Dans le cas où Nu = Et ou C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, la réaction du NBS sur le complexe III fournit non seulement le cation X mais aussi le cation de départ II correspondant à la rupture de la liaison C—Nu, c'est à dire à une abstraction du nucléophile *exo*. Enfin dans le cas où Nu = CH<sub>2</sub>Ph, la réaction du NBS sur le complexe III livre exclusivement le cation de départ II (Tableau 1).

La proportion des produits résultant de la coupure de la liaison C—H correspondant à l'hydrogène *endo* et de la liaison C—Nu correspondant au nucléophile *exo* est difficile à interpréter selon ces auteurs [2g].

Le complexe VI a donc été oxydé par un excès de NBS et la solution résultante, après avoir été évaporée sous pression réduite a été traitée avec du benzène bouillant, ce qui a permis d'obtenir directement les nitriles VIII séparés de leurs parties métalliques [8]. Les nitriles VIII sont hydrolysés en acides IX à l'aide de potasse méthanolique. Le mélange des acides IX est obtenu avec un rendement de 49% à partir du cation V. L'addition de <sup>-</sup>CH(CH<sub>3</sub>)CN sur le cation V a aussi été effectuée dans le diméthoxy éthane: les rendements en acides IX (Schéma 1) sont les mêmes que ceux obtenus en utilisant le THF comme solvant ce qui n'est pas le cas si du HMPT ou un mélange HMPT/THF est utilisé. La seule technique qui a permis de séparer les différents acides isomères IX substitués aux positions C(4), C(5) et C(6) est la chromatographie liquide haute pression\*. Les acides substitués en C(5) et C(6) ont été préparés chez Roussel-Uclaf par des réactions chimiques différentes et ont servi de référence. L'acide IXa, qui possède la chaîne latérale en C(4) a été isolé du mélange réactionnel par HPLC [1b]. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'acide IXd dont la chaîne latérale est fixée à la position C(7).

La proportion des différents acides isomères obtenus (IX) substitués en C(4), C(5) et C(6) est décrite au Tableau 2. Les acides majoritaires obtenus sont ceux

\* L'étude en chromatographie liquide haute pression a été effectuée sur un appareil Waters, débit 60 ml/h, colonne Lichrospher SI 100 5μ L20 cm, φ 4.6 mm P 50 à 60 kg, solvants: CHCl<sub>3</sub> R.P. normalisé à 0.5% EtOH, hexane, AcOH dans les proportions 60/40/0.1. Les valeurs indiquées dans le Tableau 2 représentent la surface des pics en HPLC et correspondent aux pourcentages des différents isomères, si on admet que les acides détectés (IX) ont la même absorption à 275 nm ou à 254 nm.

TABLEAU 2

PROPORTION DES DIFFÉRENTS ACIDES ISOMÈRES OBTENUS (IX) LORS DE LA RÉACTION V → IX

Solvant	T(°C)	Rdt. (%) V → IX	% isomères [9b]			
			IXa	IXb	IXc	autres
THF	-30	48	43	14	41	2
THF/HMPT	-10	18	50	13	34	3

qui correspondent à une addition du nucléophile  $^-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$  en C(4) et en C(6), que ce soit dans le THF à  $-30^\circ\text{C}$  ou dans un mélange à volumes égaux de THF et de HMPT à  $-10^\circ\text{C}$ , mais dans tous les cas l'acide IXb représente le produit minoritaire. La température, lors de l'addition du nucléophile  $^-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$  sur le complexe V en solution dans le THF influence peu ces proportions.

### Conclusion

Cette étude montre d'une part que l'oxydation d'un  $\eta^5$ -cyclohexadiényl  $\eta^5$ -cyclopentadiényl-fer (VI) par le NBS, suivi d'un traitement au benzène bouillant libère l'arène substitué correspondant (VIII) et que d'autre part il n'est pas possible d'obtenir une addition régiosélective de l'anion  $^-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$  au cation V contrairement au cas des arènes chrome tricarbonyl [7].

### Partie expérimentale

#### Préparation de l'hexafluorophosphate du complexe V

L'hexafluorophosphate [1/1] de ( $\eta^5$ -2,4-cyclopentadien-1-yl) [(3a,4,5,6,7,7a)- $\eta$ ] (2,2',3,3',5',6'-hexahydrospiro[1 H-indene-1,4' (4 H)-pyran 3a-yl]-fer.

Une solution de ferrocène (4.68 g, 25 mmoles) et d'arène IV [7] (3.76 g, 20 mmoles) dans l'octane (40 ml), est chauffée à  $50^\circ\text{C}$ , puis on introduit successivement Al en poudre (540 mg, 20 mmoles) et  $\text{AlCl}_3$  (10.76 g, 80 mmoles). La réaction est maintenue à reflux pendant 3 h sous forte agitation, puis laissée à température ordinaire pendant 12 h. Sous azote, on ajoute goutte à goutte de l'eau (80 ml) de manière à détruire l'excès d' $\text{AlCl}_3$ , puis on filtre sur célite le mélange réactionnel pour éliminer l'excès d'Al. On lave à l'eau bouillante (2 fois 20 ml) l'Al filtré et la célite. Une extraction au  $\text{CHCl}_3$  de cette solution permet d'éliminer les réactifs organiques qui n'ont pas réagi, en particulier le ferrocène en excès. La phase aqueuse est alors traitée par  $\text{NH}_4^+ \text{PF}_6^-$  (20 mmoles, 3.26 g) ce qui provoque la formation d'un précipité jaune orange, qui, par recristallisation dans l'acétonitrile, livre des cristaux;  $F$   $200^\circ\text{C}$  (Rdt. 59%).  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{OFePF}_6$ ,  $M = 454.17$ . RMN ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) (ppm): 4 H ArH: 5.66(m); 5 H  $\text{C}_5\text{H}_5$ : 4.56(s); 4 H  $\text{OCH}_2$ : 3.10 à 3.77 les autres H: 2.66 à 1.05. ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 4 H ArH: 5.90(m); 5 H  $\text{C}_5\text{H}_5$ : 4.76(s); 4 H  $\text{OCH}_2$ : 3.66(m); 8 H entre 3.00 et 1.25. ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ : 4 H ArH: 6.43(m); 5 H  $\text{C}_5\text{H}_5$ : 5.20(s); 4 H  $\text{OCH}_2$ : 3.76(m); 8 H entre 3.30 et 1.5. UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 243 (15100), 320, 390 (70), 450 (70).

### Préparation du tétrafluoroborate du complexe V

La synthèse de ce complexe a été effectuée de la même manière que celle précédemment décrite, mais où l'anion au lieu d'être  $\text{PF}_6^-$  est  $\text{BF}_4^-$ . Les rendements sont compris entre 10 et 14%. Analyses:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{OFeBF}_4$  IR( $\text{CHCl}_3$ ): 1140, 990 et 930–903  $\text{cm}^{-1}$ ; (Nujol): 1118, 1103 et 1030–1080  $\text{cm}^{-1}$  RMN ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) (ppm): 4 H ArH de 5.60 à 5.90(m); 5 H  $\text{C}_5\text{H}_5$  4.61(s); 4 H  $\text{OCH}_2$  3.10 à 3.80(m) et 8 H entre 2.70 à 1. ( $\text{CDCl}_3$ ): 4 H ArH 5.55, 5.90(m); 5 H  $\text{C}_5\text{H}_5$  4.60(s); 4 H  $\text{OCH}_2$  3.10 à 3.80(m) et les autres H de 1.05 à 2.82. UV( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 242 (14000), 320, 385 (90), 440 (70).

### Préparation des acides IX

A une solution de diisopropylamine (3.27 mmoles, 0.33 g) dans le THF sec (10 ml) sous argon, on ajoute à 0°C n-BuLi dans l'hexane (3.27 mmoles). Après 1 h d'agitation, on ajoute une solution de propionitrile (3.27 mmoles, 0.180 g) dans le THF (0.5 ml). On laisse revenir à température ordinaire. Après 15 min, on ajoute lentement cette solution à l'aide d'une seringue à une solution de l'ion V (3.27 mmoles, 1.485 g) dans le THF (10 ml) refroidie à  $-30^\circ\text{C}$ . On laisse revenir à température ordinaire et on agite 1 h. On ajoute MeOH (1 ml) puis du NBS (12 mmoles, 2.232 g). On agite 30 min et on évapore les solvants. On reprend avec du benzène bouillant, puis on effectue une extraction habituelle. Une chromatographie sur colonne livre les nitriles en éluant avec le mélange AcOEt/benzène (7/93). Les nitriles sont hydrolysés à reflux dans la potasse éthanolique (1 ml EtOH et 0.75 ml NaOH 30%) pendant 20 h. Une extraction habituelle livre les acides isomères avec un rendement de 49%. Une chromatographie liquide haute pression [9] au moyen du mélange hexane/ $\text{CHCl}_3$ /AcOH (60/40/0.1) indique que les isomères en C(4), C(5) et C(6) se trouvent dans les proportions suivantes: 43, 14 et 41%.

Les acides isomères IX substitués en C(5) et C(6) ont été préparés chez Roussel-Uclaf par des voies chimiques différentes ( $F$  162 et  $147^\circ\text{C}$ ) [7]. L'isomère IXa substitué en C(4) a été obtenu pur par HPLC ( $F$   $157^\circ\text{C}$ ). Il possède deux protons benzyliques qui sont déplacés trois fois plus vite en présence de  $\text{Eu}^{3+}$  et en fonction de sa concentration que ceux des isomères substitués en C(5) et C(6) [1b].

### Remerciements

Les auteurs remercient le Professeur J. Levisalles et Messieurs R. Bucourt et E. Toromanoff pour leurs suggestions et leurs encouragements, Monsieur J.C. Gasc et Melle O. Le Martret de Roussel-Uclaf, Monsieur Y. Saint-M'Leux et le Dr. L. Mordenti pour leurs aides, le Centre National de la Recherche Scientifique et Roussel-Uclaf pour leurs soutiens financiers. L'un des auteurs, E.R. remercie Monsieur Bucourt pour l'avoir accueilli en stage post-doctoral dans les laboratoires de recherches Roussel-Uclaf.

### Bibliographie

- 1 (a) Brevet Roussel-Uclaf, déposé le 31 Aout 1970 No. 2.101.148; (b) Etude Roussel-Uclaf effectuée par M.J.C. Gasc.

- 2 (a) D. Jones, L. Pratt et G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, (1962) 4458; (b) I.U. Khand, P.L. Pauson et W.E. Watts, *J. Chem. Soc. C*, (1968) 2257; (c) (1968) 2261; (d) (1969) 116; (e) (1969) 2024; (f) J.F. Mc Greer et W.E. Watts, *J. Organometal. Chem.*, 110 (1976) 103; (g) A.N. Nesmeyanov, N.A. Vol'Kenau, L.S. Shiloutseva et V.A. Petrakova, *ibid.*, 85 (1975) 365.
- 3 A.N. Nesmeyanov, N.A. Vol'Kenau et I.N. Bolesova, *Tetrahedron Lett.*, (1963) 1725.
- 4 P.L. Pauson, *J. Organometal. Chem.*, 200 (1980) 207.
- 5 O. Astruc et R. Dabard, *Tetrahedron*, 32 (1976) 245.
- 6 P. Savignac et H. Normant, *Tetrahedron*, 32 (1976) 455.
- 7 J.C. Boutonnet, O. Le Martret, L. Mordenti, G. Precigoux et E. Rose, *J. Organometal. Chem.*, (1981) 221 (1981) 147.
- 8 L'oxydation d'un complexe de type III par le NBS vient de paraître A. Zimniak, *Chem. Abstr.*, 84 (1981) 84261n; *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.*, 27 (1979) 743. Un mélange 1/5 de complexe de type II (R = H) et de  $C_6H_5Nu$  (Nu =  $CMe_2CN$ ) est obtenu.