

## Influence du cuivre sur la substitution des énolates stables par divers halogénures allyliques

Thérèse Cuvigny et Marc Julia,

*Ecole Normale Supérieure, Laboratoire de chimie, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cédex 05 (France)*

(Reçu le 29 janvier 1987)

### Abstract

The allylic substitution, by a variety of allylic halides, of stable enolates derived from diethyl malonate, ethyl cyanoacetate, ethyl acetoacetate and acetylacetone has been investigated. The yields and regioselectivity of these reactions are strongly influenced by cuprous ions (and their ligands).

### Résumé

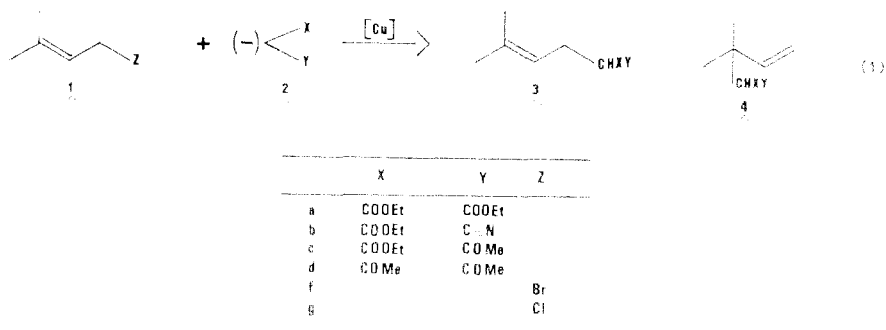
On a étudié la substitution allylique d'énolates stables provenant du malonate d'éthyle, du cyanacétate d'éthyle, de l'acétylacétate d'éthyle et de l'acétylacétone par divers halogénures allyliques. Les rendements et la régiosélectivité de ces réactions sont fortement influencés par les ions cuivreux et les ligands appropriés.

---

Lors d'une étude des réactions des chélates de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  de l'acétyl acétone et de l'acétyl acétate de méthyle avec le bromo-1 méthyl-3 butène-2 (**1f**) en présence de carbonate de potassium, Miller [1] observe que, si avec l'acétyl acétone le produit majoritaire de la réaction est **3d**, composé le moins substitué résultant d'une attaque sur le carbone primaire du système allylique, il se forme, avec des rendements atteignant parfois 20%, le dérivé ramifié **4d** provenant d'une attaque sur le pôle tertiaire. Il souligne l'intérêt de la formation de ces carbones quaternaires.

Nous avons montré récemment que de telles structures étaient atteintes aisément si la réaction d'allylation du cyanacétate d'éthyle sodé par l'acétate de diméthyl-3,3 allyle était réalisée en présence de catalyseurs au  $\text{Pd}^0$  ou au  $\text{Ni}^0$  et de ligands convenablement choisis [2,3]. On isole alors principalement **4b** ( $\geq 90\%$ ). Cependant, l'acétyl acétone n'avait pas pu être alkylée dans ces conditions. Partant des conditions de Miller, nous avons étudié l'influence de sels de cuivre sur l'allylation des énolates stables.

On sait depuis longtemps, que l'adjonction de sels de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  en quantité stoechiométrique ou catalytique à des organolithiens ou à des organomagnésiens



modifie considérablement les propriétés de ces organométalliques [4a]. Il a été établi que les ions cuivre(I) favorisent la monoalkylation des énolates et influencent fortement la stéréochimie [4b] mais que les espèces solubles  $\text{Cu}^I$  n'accélèrent pas la substitution des énolates provenant des esters maloniques par les halogénures vinyliques ou aryliques [4c].

L'étude systématique a été menée avec le malonate, le cyanacétate et l'acétylacétate d'éthyle ainsi qu'avec l'acétylacétone. Les essais ont été réalisés à l'aide du chloro-1 ou du bromo-1 méthyl-3 butène-2 (**1g** et **1f**, chlorure et bromure de prényle).

### I. Alkylation du malonate et du cyanacétate d'éthyle par les halogénures de prényle

Quelques essais réalisés en présence de  $\text{CuCN}$  ou  $\text{CuBr}$  (0.5 à 1 équiv.) à 20, 45 ou 65 °C n'ont jamais fourni plus de 5% de dérivé tertiaire **4a**.

Le Tableau 1 résume quelques résultats obtenus en présence de deux complexes de  $\text{Cu}^I$  employés fréquemment pour la préparation des cuprates:  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  [5]

Tableau 1

Alkylation du malonate d'éthyle (1.2 équiv.) par le bromure de prényle (1 équiv.) en présence d'hydrure de sodium ou de carbonate de potassium (1.1 équiv.) et de complexes au cuivre (1 équiv.)<sup>a</sup>

Entrée	Solvant	Base	Température (°C)	Complexe $\text{Me}_2\text{SCuBr}$		Complexe $\text{TBA-Cu}^I\text{Br}_2$ <sup>b</sup>			
				Rdt. (%)	Isomères (%)		Rdt. (%)	Isomères (%)	
					3a	4a		3a	4a
1	THF	$\text{CO}_3\text{K}_2$	65	38 <sup>g</sup>	100	–	–	–	
2	THF	$\text{CO}_3\text{K}_2$	65	0 <sup>b,c</sup>	–	53 <sup>c</sup>	84	16	
3	DMF	$\text{CO}_3\text{K}_2$	20	32 <sup>g</sup>	100	–	12	100	
4	DMF	$\text{CO}_3\text{K}_2$	20	4	100	–	100	–	
5	THF	HNa	65	68 <sup>g</sup>	100	–	–	–	
6	THF	HNa	65	47 <sup>d</sup>	63	37	77	100	
7	THF	HNa	65	84 <sup>e</sup>	55	45	–	–	
8	DMF/THF <sup>f</sup>	HNa	20	98 <sup>g</sup>	100	–	–	–	
9	DMF/THF <sup>f</sup>	HNa	20	72	100	–	62	100	

<sup>a</sup> Essais réalisés avec 1 mmol de bromure de prényle dans 12 ml de solvant pendant 36 h. <sup>b</sup> 3 essais. <sup>c</sup> On retrouve le malonate n'ayant pas réagi mais il n'y a plus de bromure. <sup>d</sup> à 45 °C, rendement 56%, **3a/4a** 62/38. <sup>e</sup> 1 équivalent  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  et 0.2 équivalent  $\text{LiCl}$ . <sup>f</sup> DMF/THF 1/2. <sup>g</sup> Essai témoin sans cuivre.

<sup>h</sup> TBA = tétrabutylammonium.

largement utilisé et TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub> plus récent (TBA = tétrabutylammonium) [6]. Ces complexes d'accès aisé, sources d'espèces Cu<sup>I</sup> pures, permettent d'éviter les réactions parasites dues à la présence possible d'espèces Cu<sup>II</sup> dans les sels de Cu<sup>I</sup> [5,6].

On remarque tout d'abord que les essais témoins **1**, **3**, **5** et **8** réalisés sans cuivre ne fournissent pas d'isomère **4a** et que le rendement de la réaction dépend de deux facteurs: (1) la base mise en jeu: l'hydrure de sodium qui conduit au malonate d'éthyle sodé, soluble dans le THF et le DMF est préférable au carbonate de potassium; (2) le complexe utilisé: en milieu THF, TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub> accroît le rendement quelle que soit la base (entrées 2 et 6); par contre, Me<sub>2</sub>SCuBr le diminue et peut même inhiber complètement la réaction (entrées 2 et 6). Dans le DMF ou dans un mélange DMF/THF les deux complexes diminuent le rendement (entrées 4 et 9).

On note ensuite la formation, souvent unique et toujours majoritaire du dérivé **3a** provenant de l'attaque sur le carbone primaire du système allylique. Il se forme, dans certains cas, de l'isomère ramifié **4a** (entrées 2 et 6). Enfin, on constate que l'addition de 0.2 équiv. de LiCl (**4d**) à 1 équiv. de Me<sub>2</sub>SCuBr augmente considérablement le rendement de la réaction et la proportion de **4a** dans le mélange isolé (entrée 7).

L'examen de Tableau 2 montre que l'allylation du cyanacétate d'éthyle est également plus aisée si l'anion est formé à l'aide d'hydrure de sodium. En présence de 1 équiv. de Me<sub>2</sub>SCuBr l'attaque du site tertiaire est majoritaire dans la plupart des essais et à des températures très douces: à 20 et 45 °C par exemple: entrée 5 **3b/4b** 39/61, entrée 6 **3b/4b** 26/74 avec des rendements satisfaisants. 0.5 équiv. du complexe sont légèrement moins efficaces mais 0.1 équiv. nettement insuffisants pour accéder à **4b** de façon acceptable (entrées 8 et 9). L'addition de 0.2 équiv. d'un sel tel que ZnCl<sub>2</sub>, LiCl, CoCl<sub>2</sub> ou NiCl<sub>2</sub> à 1 équiv. de Me<sub>2</sub>SCuBr accroît encore la proportion de **4b**: 83 à 92% du mélange isolé des deux isomères mais les rendements sont plus faibles. Par contre, l'influence du complexe TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub> est décevante: les rendements deviennent plus faibles que lors des essais témoins et l'isomère **3b** est le plus souvent unique.

L'action du cyanure cuivreux est illustrée par quelques essais ainsi que celle du bromure cuivreux.

Les résultats les plus satisfaisants sont observés avec les couples CO<sub>3</sub>K<sub>2</sub>/CuCN et HNa/CuBr. Dans le premier cas on obtient lors de la plupart des expériences une faible majorité d'isomère tertiaire **4b** et dans le deuxième cas, dès 20 °C, un mélange renfermant 71% de **4b** (essai 23).

Signalons enfin un essai réalisé avec le malonitrile qui, avec seulement 10% de complexe Me<sub>2</sub>SCuBr fournit 35% d'un mélange où l'isomère tertiaire domine à 68%.

Les résultats obtenus avec les malonate et cyanacétate d'éthyle montrent que, dans des conditions analogues, la proportion d'attaque tertiaire est plus importante avec le cyanacétate d'éthyle sodé, l'encombrement stérique plus faible du cyanacétate est sans doute responsable de cette différence. Ces observations rejoignent les conclusions de notre étude de la substitution catalysée au nickel d'acétates allyliques par les malonate et cyanacétate d'éthyle [3].

## II. Allylation de l'acétylacétate d'éthyle et de l'acétylacétone

(1) Les résultats présentés Tableau 3 diffèrent nettement des précédents. Bien qu'insoluble dans le THF, le carbonate de potassium est la base de choix: les

Tableau 2

Alkylation du cyanacétate d'éthyle (1.2 équiv.) par le bromure de prényle (1 équiv.) en présence d'hydruure de sodium ou de carbonate de potassium (1.1 équ.) et de complexes ou sels de cuivre <sup>a</sup>

Entrée	Solvant	Base	Tempé- rature (°C)	Durée (h)	Complexe Me <sub>2</sub> SCuBr			Complexe TBA-Cu <sup>1</sup> Br <sub>2</sub>			
					Equiv.	Rdt. (%)	Isomères (%) 3b 4b	Equiv.	Rdt. (%)	Isomères (%) 3b 4b	
1	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	65	36	-	60	100	0	-	-	-
2	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	65	36	1	18	68	32	1	41	85
3	DMF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	20	36	1	12	66	34	1	22	100
4	THF	HN <sub>a</sub>	20	36	-	65	100	0	-	-	-
5	THF	HN <sub>a</sub>	20	48	1	70	39	61	1	24 <sup>b</sup>	100
6	THF	HN <sub>a</sub>	45	24	1	60	26	74	1	34	94
7	THF	HN <sub>a</sub>	65	24	1	71	34	66	1	15 <sup>c</sup>	100
8	THF	HN <sub>a</sub>	65	24	0.5	70	44	56	0.5	61	100
9	THF	HN <sub>a</sub>	65	24	0.1	66	80	20	1	61	100
10	DMF/THF <sup>d</sup>	HN <sub>a</sub>	20	36	1	31	81	19	1	61	100
11	THF	HN <sub>a</sub>	45	72	1 <sup>e</sup>	42	8	92	-	-	-
12	THF	HN <sub>a</sub>	45	72	1 <sup>f</sup>	58	10	90	-	-	-
13	THF	HN <sub>a</sub>	45	72	1 <sup>g</sup>	37	7	93	-	-	-
14	THF	HN <sub>a</sub>	45	72	1 <sup>h</sup>	53	17	83	-	-	-
Cyanure cuivreux											
15	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	20	36	0.1	42	53	47	-	-	-
16	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	20	36	0.2	60	48	52	-	-	-
17	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	20	36	0.5 <sup>j</sup>	73	45	55	1	0	0
18	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.2	25	46	54	-	-	-
19	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.5 <sup>k</sup>	21	42	58	1	<10	<10
20	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	65	24	0.1	42	38	62	-	-	-
21	THF	HN <sub>a</sub>	20	36	0.2	62	91	9	0.2	60	69
22	THF	HN <sub>a</sub>	20	36	0.5	64	83	17	0.5	81	42
23	THF	HN <sub>a</sub>	20	36	-	-	-	-	1	66	29
24	THF	HN <sub>a</sub>	45	36	0.2	45	86	14	-	-	-

<sup>a</sup> Essais réalisés avec 1 mmol d'halogénure dans 12 ml de solvant. <sup>b</sup> 28% de bis-alkylation. <sup>c</sup> 35% de bis-alkylation. <sup>d</sup> DMF/THF 1/2. <sup>e</sup> 0.2 équiv. de ZnCl<sub>2</sub>. <sup>f</sup> 0.2 équiv. de LiCl. <sup>g</sup> 0.2 équiv. de CoCl<sub>2</sub>. <sup>h</sup> 0.2 équiv. de NiCl<sub>2</sub>. <sup>i</sup> avec 1 équiv. rendement 63%. <sup>j</sup> 1/3 45/55. <sup>k</sup> Avec 1 équiv. rendement 16%. 1/3 45/55.

rendements sont plus élevés qu'avec HNa et la proportion d'attaque tertiaire plus importante, toutes choses égales par ailleurs (entrées 1 et 3).

Quel que soit le solvant, THF ou DMF, la présence des sels ou des complexes de cuivre augmente les rendements: par exemple de 46% sans cuivre (entrée 2) on atteint avec seulement 10% de  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  64%, avec 1 équivalent de  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  ou  $\text{TBA-Cu}^{\text{I}}\text{Br}_2$  81 et 74% respectivement; avec 10% de  $\text{CuCN}$  78%.

Enfin, l'attaque sur le carbone tertiaire est remarquablement sélective, parfois unique (97 à 100% avec 0.5 équiv.) alors qu'en l'absence de cuivre il se forme exclusivement l'isomère primaire **3c**. Dans le THF, à 45 °C, 10% de  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  suffisent pour isoler un mélange renfermant 83% de **4c** (entrée 6) et à température ambiante, en milieu DMF/THF 1/2 on atteint 96% de **4c** avec 1 équiv. du même complexe (entrée 10).

Dans le THF,  $\text{TBA-Cu}^{\text{I}}\text{Br}_2$  est tout aussi efficace, on obtient **4c** pur avec 0.5 équiv. de complexe à 45 °C (entrée 4).

Plusieurs essais ont été menés avec le chlorure de prényle et  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$ . A 60 °C, avec 0.5 éq. de complexe on isole **4c** pur à 97% avec un rendement quantitatif (entrée 8).

Nous avons également fait appel aux sels  $\text{CuCN}$  et  $\text{CuBr}$ . 0.5 équiv. de ce dernier fournissent **4c** pur à 93% avec un rendement moyen mais l'activité de  $\text{CuCN}$  est fort intéressante: 0.1 équiv. suffisent pour obtenir 78% de **4c** pur à 95% (essai 16).

On sait alkyler des composés à méthylène activé en présence de DBU (diazabicyclo[5.4.0]undécène-7) en milieu benzénique [7]. Dans ces conditions, avec 1 équiv. de  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  on atteint, avec de bons rendements, **4c** pur à  $\geq 85\%$  (entrées 11 et 12).  $\text{TBA-Cu}^{\text{I}}\text{Br}_2$  ne convient pas.

$\text{TBA-Br}$  est employé avec succès comme catalyseur dans les réactions de transfert de phase [8]. Nous avons pensé que  $\text{TBA-Cu}^{\text{I}}\text{Br}_2$  pourrait jouer un rôle analogue et orienter, en plus, la réaction. Effectivement, 0.33 équiv. de complexe conduisent à **4c** presque pur ( $\geq 96\%$ ) en utilisant à reflux un mélange eau/benzène/acétone (4/3/3) [9] (essai 13).

(2) Si l'on compare les Tableaux 3 et 4 on s'aperçoit que l'acétyl acétone et l'acétyl acétate d'éthyle ont des comportements similaires et on retrouve dans le Tableau 4 les résultats du Tableau 3: rendements accrus en présence de l'un ou l'autre des complexes et attaque du carbone tertiaire prépondérante, souvent unique. La réaction est effectuée dans des conditions douces: 45 °C en milieu THF, température ambiante dans le mélange DMF/THF 1/2.

Par contre, quelques essais avec le DBU ont été négatifs: la présence des complexes stoppe la réaction qui se déroule très bien en leur absence (entrées 7 et 8). En transfert de phase, avec 0.3 éq. de  $\text{TBA-Cu}^{\text{I}}\text{Br}_2$ , on isole, avec un rendement moyen, 94% d'isomère tertiaire (entrée 9).

Avec les sels  $\text{CuCN}$  et  $\text{CuBr}$  la régiosélectivité est excellente:  $\sim 92\%$  de **4d** avec des rendements toutefois moyens (entrée 10).

De cette étude systématique entreprise avec ces quatre composés à méthylène activé il ressort que, en présence de 0.5 à 1 éq. de complexe de cuivre I,  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  ou  $\text{TBA-Cu}^{\text{I}}\text{Br}_2$ , on peut obtenir avec l'acétyl acétate d'éthyle et l'acétylacétone l'isomère ramifié **4c** ou **4d** recherché avec une excellente régiosélectivité (95 à 100%). De plus, on remarque un accroissement très net des rendements par rapport aux mêmes essais menés sans complexes. Pour le malonate et le cyanacétate d'éthyle, la réaction est bien moins sélective et l'isomère tertiaire, dans le cas du malonate, n'apparaît pratiquement pas.

(continué sur la page 128)

Tableau 3

Alkylation de l'acétylacétate d'éthyle (1.2 équiv.) par les halogénures de prényle (1 équiv.) en milieu basique et en présence de complexes ou sels de cuivre <sup>a</sup>

Entrée	1	Z =	Solvant	Base	Tempé- rature (°C)	Durée (h)	Complexe Me <sub>2</sub> SCuBr			Complexe TCA-Cu <sup>I</sup> Br <sub>2</sub>				
							Equiv.	Rdt. (%)	Isomères (%)	Equiv.	Rdt. (%)	Isomères (%)		
								3c	4c		3c	4c		
1	Br		THF	HNa <sup>a</sup>	45	36	1	55	19	81	1	54	29	71
2	Br		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	—	46 <sup>b</sup>	100	—	—	—	—	—
3	Br		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	1	81	3	97	1	74	—	100
4	Br		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.5	79	3	97	0.5	60	—	100
5	Br		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.2	65	18	82	0.2	77	18	82
6	Br		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.1	64	17	83	0.1	59	41	59
7	Cl		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.5	74	3	97	0.5	54	23	77
8	Cl		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	60	36	0.5	100 <sup>c</sup>	3	97	—	—	—	—
9	Br		DMF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	20	36	—	66	100	—	—	—	—	—
10	Br		DMF/THF <sup>d</sup>	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	20	36	1	70	4	96	1	61	27	73
11	Br		PhH	DBU	20	36	1	67	15	85	1	50	77	23
12	Cl		PhH	DBU	20	36	1	70	6	94	—	—	—	—
13	Br		<sup>e</sup>	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	90	3	—	—	—	—	0.33	58	4	96
								Cyanure cuivreux			Bromure cuivreux			
14	Br		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	1	77	5	95	0.5	52	7	93
15	Br		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.2	75	6	94	0.2	52	29	71
16	Br		THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.1	78	5	95	—	—	—	—

<sup>a</sup> Essais réalisés avec 1 mmol d'halogénure dans 12 ml de solvant. <sup>b</sup> Rendement faible à 20°C. <sup>c</sup> Essai sur 5 mmol d'halogénure. <sup>d</sup> DMF/THF 1/2. <sup>e</sup> Solvant eau/benzène/acétone 4/3/3.

Tableau 4  
Alkylation de l'acétylacétone (1.2 équiv.) par les halogénures de prényle (1 équiv.) en milieu basique et en présence de complexes ou sels de cuivre <sup>a</sup>

Entrée	Z =	Solvant	Base	Tempé- rature (°C)	Durée (h)	Complexe Me <sub>2</sub> SCuBr		Complexe TBA-CuBr <sub>2</sub>	
						Equiv.	Rdt. (%)	Equiv.	Rdt. (%)
						Isomères (%)		Isomères (%)	
						3d	4d	3d	4d
1	Br	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	-	34	-	-
2	Br	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	1	67	1	61
3	Br	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.5	62	0.6	64
4	Cl	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	1	72	1	72
5	Cl	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.5	50	0.6	72
6	Br	DMF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	20	36	1	65	1	67
7	Br	PhH	DBU	20	36	-	79	1	7
8	Br	PhH	DBU	20	36	1	trace	0.33	52
9	Br	<sup>b</sup>	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	90	3	-	-	-	-
						Cyanure cuivreux		Bromure cuivreux	
10	Br	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	1	53	0.5	46
11	Br	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.5	44	0.5	46
12	Br	THF	CO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	45	36	0.2	46	0.2	46

<sup>a</sup> Essais réalisés avec 1 mmol d'halogénure dans 12 ml de solvant. <sup>b</sup> Solvant: eau/benzène/acétone 4/3/3.

### III. Extension de la réaction à quelques halogénures allyliques

La réaction d'halogénures allyliques variés avec l'acétylacétate d'éthyle et l'acétylacétone a été examinée en présence des complexes précédents afin d'établir la généralité de cette attaque régiosélective en  $\gamma$  du système allylique.

On note tout d'abord (Tableau 5), comme précédemment, une grande analogie entre les réactions impliquant l'acétylacétate d'éthyle et l'acétylacétone: dans des conditions similaires la régiosélectivité et le rendement sont semblables.

Avec le bromure de cinnamyle **9**, l'attaque a lieu régulièrement en  $\gamma$  (91 à 98%) et les rendements en **11c**, **11d** sont, avec  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$ , très satisfaisants (entrées 5 et 13). C'est à l'aide de  $\text{TBA-Cu}^I\text{Br}_2$  que le bromure de géranyle fournit les meilleurs résultats: on accède avec de bons rendements aux dérivés tertiaires **14** dont la pureté peut atteindre 100% (**14c**) [2] et 82% (**14d**).

On relève dans le cas du chloro-3 butène-1 (**6**), l'influence exceptionnelle des complexes sur le déroulement de la réaction qui n'a pas lieu en leur absence même à reflux de THF (entrées 2 et 10). Elle s'effectue avec des rendements pratiquement quantitatifs avec l'un ou l'autre des complexes dans le cas de l'acétylacétate d'éthyle et à 85% avec  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  pour l'acétylacétone (entrées 4 et 11).

Les dérivés halogénés **5** et **6** conduisent aux mêmes produits finaux **8c** [10] et **8d** [11] avec une très bonne régiosélectivité (80 à 100%). Ceci résulte d'une attaque en  $\gamma$  du système allylique pour le bromure de crotyle **5E** mais en  $\alpha$  pour le chlorure isomère **6** et nous indique que le même intermédiaire allylique se forme au cours de la réaction quel que soit le substrat initial. Ce résultat contraste avec les observations formulées lors d'une étude menée avec  $\text{RCuBF}_4$ , et divers halogénures allyliques [12]. Dans ce cas une attaque régiosélective en  $\gamma$  a lieu avec le chlorure de crotyle mais également avec son isomère **6** ce qui conduit à deux carbures isomères:  $\text{RCH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$  et  $\text{RCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$  respectivement.

Il semble donc que, au cours de la réaction d'allylation de l'acétylacétate d'éthyle et de l'acétylacétone effectuée en présence d'espèces  $\text{Cu}^I$  ce ne soit pas l'attaque en  $\gamma$  du système allylique qui soit privilégiée mais plutôt l'attaque sur le carbone le plus substitué de ce système: tertiaire dans le cas des halogénures de prényle et de

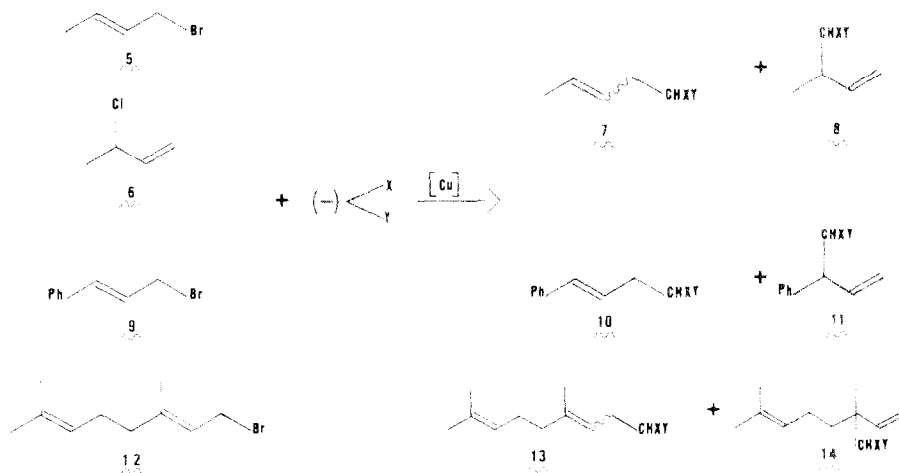




Tableau 5

Alkylation de l'acétyl acétate d'éthyle et de l'acétyl acétone (1.2 équiv.) par quelques halogénures allyliques (1 équiv.) en présence de carbonate de potassium (1.1 équiv.) et de complexes au cuivre.<sup>a</sup>

Entrée	AcCH <sub>2</sub> R R =	Halogénure	Solvant	Tempé- rature (°C)	Complexe Me <sub>2</sub> SCuBr		Complexe TBA-Cu <sup>1</sup> Br <sub>2</sub>		Secondaire ou tertiaire							
					Equiv.	Rdt. (%)	Equiv.	Rdt. (%)		Isomères (%)	Isomères (%)					
					Primaire		Primaire									
					Isomères (%)		Isomères (%)									
1	COOEt	5E	THF	45	1	57	7c	20	E/Z	94/6	8c	80	1	71	8c	100
2	COOEt	6	THF	65	-	0										
3	COOEt	6	THF	45	1	62	7c	32	80/20	8c	68					
4	COOEt	6	THF	65	1	98	7c	7	72/28	8c	93					
5	COOEt	9	THF	45	1	80	10c	9	11c	91	11c	91	1	60	10c	9
6	COOEt	12	THF	45	1	16			14c	100	14c	100	1	77	14c	100
7	COOEt	12	THF	45	0.6	25			14c	100	14c	100	0.6	79	14c	100
8	COOEt	12	DMF/THF <sup>b</sup>	20	1	42	13c	7	72/28	14c	93					
9	COMe	5E	THF	45	1	61	7d	8	90/10	8d	92					
10	COMe	6	THF	65	-	0										
11	COMe	6	THF	45	1	85	7d	3	8d	97	8d	97	1	55	8d	100
12	COMe	6	THF	65												
13	COMe	9	THF	45	1	78	10d	2	11d	98	11d	98	1	62	7d	4
14	COMe	12	THF	45	0.6	22			14d	100	14d	100	1	64	13d	33
15	COMe	12	DMF/THF <sup>b</sup>	20	1	17			14d	100	14d	100	1	79	13d	18

<sup>a</sup> Essais réalisés avec 1 mmol d'halogénure dans 12 ml de solvant pendant 36 h. <sup>b</sup> DMF/THF 3 ml/6 ml.

géranyle, secondaire dans le cas des bromures de cinnamyle, de crotyle et du chloro-3 butène.

La très grande sélectivité de cette réaction qui, avec ces deux composés à méthylène activé, apparaît d'une grande généralité, mérite d'être soulignée car elle fournit un accès aisé à des structures difficiles à atteindre. Ainsi, dans la plupart des cas, l'allylation de l'acétylacétate d'éthyle par des acétates allyliques en présence de catalyseurs au palladium conduit principalement à l'isomère résultant d'une attaque sur le carbone primaire [2]; l'acétyl acétone n'a pas réagi dans nos conditions opératoires. Cette dernière, traitée par divers alcools allyliques en présence de catalyseurs au palladium [13] ou de chlorure de cobalt [14] favorise également la formation du dérivé primaire avec des rendements variables. D'autre part, l'addition de ces mêmes composés à méthylène activé, à l'isoprène, catalysée par le palladium, qui aurait pu être efficace dans la préparation des substrats ramifiés **4**, fournit divers adduits [11,2].

#### IV. Stéréochimie de la réaction d'allylation de l'acétylacétate d'éthyle par les chloro-3 méthyl-5 cyclohexènes **15E** et **15Z**

Nous avons montré précédemment que la réaction d'allylation des malonate et cyanacétate d'éthyle par les acétoxy-1 méthyl-5 cyclohexènes-2 *E* et *Z*, catalysée au nickel, s'effectuait avec rétention de configuration [3]. Afin de connaître la stéréochimie de la réaction d'allylation en présence des complexes au cuivre nous avons préparé les chloro-3 méthyl-5 cyclohexènes **15E/Z** 87/13 et *E/Z* 23/77 selon [15]. Goering signale l'isomérisation lente, à 60 °C, de **15Z** en **15E** [16]. Nous avons donc, avant de commencer nos essais, testé la stabilité des mélanges **15E/Z** 87/13 et 23/77 dans le THF à reflux en présence d'un équivalent de l'un ou l'autre des complexes étudiés. On observe à la lecture des résultats présentés Tableau 6 qu'après un chauffage de 40 h à 75 °C dans le THF on récupère presque intégralement les dérivés chlorés (le rapport substrat/étalon est assez peu modifié) si l'on excepte le cas du mélange **15E/Z** 88/12 qui s'altère en présence de TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub>.

Tableau 6

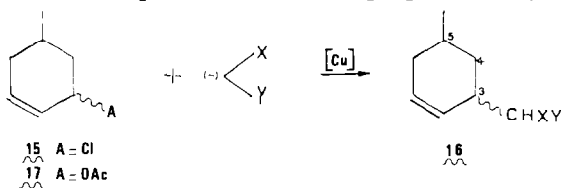
Etude de l'isomérisation de l'halogénure **15** dans le THF à 75 °C en présence de complexes du cuivre

Entrée	Durée (h)	Complexe Cu <sup>I</sup> (équiv.)	<b>15E/15Z</b> <sup>a,b</sup>	<b>15</b> restant <sup>c</sup> (%)	<b>15E/15Z</b> <sup>a,b</sup>	<b>15</b> restant <sup>c</sup> (%)
1	0	TBA-CuBr <sub>2</sub> (1)	30/70	100	88/12	100
2	2	TBA-CuBr <sub>2</sub> (1)	28/72		77/23	
3	4	TBA-CuBr <sub>2</sub> (1)	28/72		71/29	
4	20	TBA-CuBr <sub>2</sub> (1)	47/53		65/35	
5	40	TBA-CuBr <sub>2</sub> (1)	60/40	86	65/35	60
6	0	Me <sub>2</sub> SCuBr (1)	30/70	100	87/13	100
7	2	Me <sub>2</sub> SCuBr (1)	63/37		65/35	
8	4	Me <sub>2</sub> SCuBr (1)	64/36		61/39	
9	20	Me <sub>2</sub> SCuBr (1)	64/36		65/35	
10	40	Me <sub>2</sub> SCuBr (1)	66/34	100	66/34	82

<sup>a</sup> Essais sur 1 mmol de **15** en présence de 50 µl d'undécane dans 12 ml de THF. <sup>b</sup> % déterminés par CPV capillaire. <sup>c</sup> Mesuré par rapport à l'étalon interne.

On note aussi que les substrats tendent vers un même équilibre  $E/Z \sim 65/35$ , atteint beaucoup plus rapidement avec  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  (2 h au maximum).

Nous avons également réalisé une expérience témoin, sans cuivre, en présence de carbonate de potassium. Après 72 h à reflux, quel que soit le mélange **15** étudié ( $E/Z$  23/77 ou 87/13) les rendements en produits attendus n'excèdent pas 5%. La composition des deux mélanges **15** n'est pas modifiée par ce long chauffage en milieu basique, on retrouve les proportions  $E/Z$  initiales.



Afin de déterminer sans ambiguïté la structure du produit **16c** attendu nous avons préparé les composés authentiques **16c E** et **Z**. Nous avons utilisé la technique de Trost [17] en faisant réagir les acétates **17 E/Z** 92/8 et 12/88 avec l'acétyl acétate d'éthyle en présence de  $\text{Pd}^0$  en espérant qu'il y aurait rétention de configuration. L'attribution de la stéréochimie  $E$  et  $Z$  des produits **16c** obtenus a été finalement déterminée par la comparaison des spectres 1-D et 2-D COSY ( $\delta$ - $\delta$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) à 400 MHz dans  $\text{CDCl}_3$  et  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

L'ester **17 E/Z** 12/88 a conduit à **16c E/Z** 19/81 mais **17 E/Z** 92/8 fournit **16c** riche en isomère  $Z$ :  $E/Z$  25/75. Il y a donc eu rétention de configuration dans le premier cas seulement.

Les résultats de nos essais sont présentés Tableaux 7 et 8.

On note tout d'abord que l'addition d'un équivalent de l'un ou l'autre des complexes accélère la réaction.

En présence de  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  on recueille (Tableau 7) les informations suivantes: (a) avec **15 E/Z** 23/77, à  $60^\circ\text{C}$  après 20 h et à  $75^\circ\text{C}$  en 4 h la réaction est terminée, il ne reste plus de réactif initial et le rendement atteint 94% (essai 2). A partir d'un mélange  $E/Z$  87/13 la réaction évolue encore plus vite, elle est achevée en 4 h dès  $60^\circ\text{C}$  (essai 3); (b) pour tous les essais, quel que soit le mélange **15** envisagé, la stéréochimie du produit final **16c** est  $E \geq 90\%$  tout au long de l'expérience; et (c) dans le milieu, la composition de l'un ou l'autre des mélanges **15** varie assez peu à  $60^\circ\text{C}$ . A  $75^\circ\text{C}$ , alors qu'en présence de  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$  seul, on arrivait en 2 h, quelle que soit la composition initiale de **15** à  $E/Z$  65/35, (Tableau 6, entrée 7), on obtient ici, également en 2 h, une distribution inverse  $E/Z$  35/65 (essais 2 et 4).

Les essais en présence de  $\text{TBA-Cu}^1\text{Br}_2$  (Tableau 8) montrent que: la réaction est moins rapide qu'avec  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$ . C'est seulement à  $75^\circ\text{C}$  que les rendements sont satisfaisants; **16c** obtenu à  $75^\circ\text{C}$  est  $E \geq 80\%$  mais à  $60^\circ\text{C}$ , quel que soit le mélange **15** initial on isole **16c E/Z** 55/45; la stéréochimie des mélanges **15** varie peu au cours de la réaction sauf après un temps de chauffage très long (cas de l'essai 1). Il ressort de ces observations que  $\text{TBA-Cu}^1\text{Br}_2$ , tout en accélérant la réaction, impossible en son absence, est moins actif que  $\text{Me}_2\text{SCuBr}$ . Nous avons enfin vérifié si la formation de **16cE** pur à  $75^\circ\text{C}$  ne résultait pas d'une isomérisation de **16cZ** dans le milieu réactionnel en chauffant **16c** ( $E/Z$  55/45) à  $75^\circ\text{C}$  dans le THF en présence d'acétylacétate d'éthyle, de carbonate de potassium et d'un équivalent de l'un ou l'autre des complexes. Après 72 h à  $75^\circ\text{C}$ , quel que soit le complexe, **16c** est inaltéré (même pourcentage de réactif par rapport à l'étalon) et sa composition est inchangée.

Tableau 7

Allylation de l'acétylacétate d'éthyle (1.2 équiv.) par l'halogénure **15** (1 équiv.) en présence de carbonate de potassium (1.1 équiv.) et de Me<sub>2</sub>SCuBr (1 équiv.) dans le THF <sup>a</sup>

Essai	Température (°C)	Durée (h)	<b>15E/15Z</b> <sup>b</sup>	<b>16cE/16cZ</b> <sup>b</sup>	<b>15/16c</b> <sup>b</sup> (%)	<b>16c</b> Rdt. (%) <sup>c</sup>
1	60	0	23/77			
	60	1	25/75	93/7	74/26	
	60	2	26/74	91/9	60/40	
	60	4	24/76	93/7	34/66	
	60	8	31/69	91/9	12/88	
	60	20	trace	93/7	4/96	70
2	75	0	22/78			
	75	1	49/51	100/0	44/56	
	75	2	33/67	100/0	23/77	
	75	4	30/70	100/0	2/98	94
3	60	0	87/13			
	60	1	76/24	91/9	54/46	
	60	2	65/35	91/9	24/76	
	60	4	trace	91/9	2/98	71
4	75	0	87/13			
	75	1	44/56	92/8	34/66	
	75	2	35/65	94/6	20/80	
	75	4	trace	95/5	2/98	76

<sup>a</sup> Essais réalisés avec 1 mmol de **15** dans 14 ml de THF. <sup>b</sup> % déterminés par CPV capillaire. <sup>c</sup> rendement en produit isolé.

Tableau 8

Allylation de l'acétyl acétate d'éthyle (1.2 équiv.) par l'halogénure **15** (1 équiv.) en présence de carbonate de potassium (1.1 équiv.) et de TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub> (1 équiv.) dans le THF <sup>a</sup>

Essai	Température (°C)	Durée (h)	<b>15E/15Z</b> <sup>b</sup>	<b>16cE/16cZ</b> <sup>b</sup>	<b>15/16c</b> <sup>b</sup> (%)	<b>16c</b> Rdt. (%) <sup>c</sup>
1	60	0	26/74			
	60	20	28/72	46/54		
	60	36	39/61	50/50	66/34	
	60	60	45/55	53/47	50/50	44
2	75	0	22/78			
	75	2	36/64	trace	94/6	
	75	4	15/85	100/0	83/17	
	75	8	5/95	95/5	62/38	
	75	20	0/100	88/12	8/92	77
3	60	0	86/14			
	60	36	87/13	50/50	66/34	
	60	60	86/14	55/45	65/35	35
4	75	0	87/13			
	75	2	87/13	trace		
	75	4	85/15	95/5	79/21	
	75	8	78/22	84/16	44/56	
	75	20	trace	81/19	10/100	82

<sup>a</sup> Essais réalisés avec 1 mmol de **15** dans 14 ml de THF. <sup>b</sup> % déterminés par CPV capillaire. <sup>c</sup> Rendement en produit isolé.

Il semble donc bien qu'à 75 °C **16cE** soit formé directement au cours de la réaction, en présence de l'un ou l'autre des complexes. Cette préparation de **16cE**, pur à 95–100% est d'autant plus intéressante qu'en présence de catalyseur au Pd<sup>0</sup>, quelle que soit la composition de l'acétate initial **17**, nous avons obtenu une majorité de **16cZ**.

## Conclusion

Les complexes du cuivre, Me<sub>2</sub>SCuBr et TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub> modifient considérablement la régiosélectivité de la réaction d'allylation de l'acétate d'éthyle et de l'acétylacétone par divers halogénures allyliques. La présence de ces complexes accélère le déroulement de la réaction et accroît les rendements. L'isomère ramifié, qui n'apparaît jamais en l'absence de Cu<sup>I</sup>, devient unique ou largement majoritaire. Ils favorisent l'alkylation de l'acétyl acétate d'éthyle par les chloro-3 méthyl-5 cyclohexènes *E* ou *Z* et conduisent au produit d'alkylation *E*. Ils permettent ainsi d'élargir le champ d'application des catalyseurs au Pd<sup>0</sup> et Ni<sup>0</sup> dans ces mêmes réactions.

## Partie expérimentale

Les spectres RMN <sup>1</sup>H sont déterminés dans le chloroforme deutéré sur un appareil Cameca 250 en mode transformée de Fourier. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm ( $\delta$ (TMS) 0) et les constantes de couplage en Hertz. Les abréviations suivantes sont utilisées dans la description des spectres: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadret; m, multiplet; l, large. La détermination de la stéréochimie du composé **16c** a été réalisée sur un appareil Bruker AM 400.

Les spectres de masse sont effectués sur un appareil Nermag R.10.10B avec un potentiel d'ionisation de 70 eV. Il est couplé avec une CPV capillaire (Crompack CPSIL 5.50 m  $\times$  0.3 mm). La "flash chromatographie" a été faite sur silice Merck. Les conditions des analyses CPV sont les suivantes: CPV capillaire: colonne CPSIL 5, crompack, 50 m, 0.3 mm diamètre interne, environ 100 000 plateaux théoriques; CPV préparative, colonne OV 101, 15%, 3 m. Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés sur un appareil AEI KRATOS, MS, 50 au Centre de Spectrochimie Organique de l'Université Pierre et Marie Curie. Nous le remercions très vivement.

L'éther et le THF utilisés sont distillés sur benzophénone-sodium. L'hydruure de sodium est employé sous forme de dispersion à 55–60% dans l'huile minérale. Cette dernière est éliminée par lavage au pentane. Le DMF et le DMSO sont bidistillés sur hydruure de calcium. Les produits commerciaux employés sont distillés ou recristallisés juste avant emploi.

Le bromure de géranyle est préparé selon réf. 18 et les *cis* et *trans* chloro-3 méthyl-5 cyclohexènes selon réf. 15.

Le complexe Me<sub>2</sub>SCuBr a été synthétisé selon réf. 5 et le tétrabutylammonium dibromocuprate(I) selon réf. 6.

### Préparation des échantillons authentiques

Le (méthyl-3 butène-2yl) propane dioate d'éthyle (**3a**), le cyano-2 méthyl-5 hexène-4 oate d'éthyle (**3b**), l'acétyl-2 méthyl-5 hexène-4 oate d'éthyle (**3c**), le (diméthyl-1,1 propène-2yl) propane dioate d'éthyle (**4a**), le cyano-2 diméthyl-3,3 pentène-4 oate d'éthyle (**4b**), l'acétyl-2 diméthyl-3,3 pentène-4 oate d'éthyle (**4c**), les

Tableau 9

Données spectrales des composés **7c**, **10c**, **10d**, **11c**, **11d**, **14d**, **16cE** et **16cZ**

Substrat	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , TMS) (ppm)	Spectre de masse ( <i>m/z</i> intensité relative)
<b>7c</b> [15] <i>E/Z</i> 75/25	5.64 à 5.48 (m, 1H), 5.42 à 5.30 (m, 1H), 4.20 (q, <i>J</i> 7 Hz, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> 7.5 Hz, 1H), 2.60 (t, <i>J</i> 7 Hz, 0.5H( <i>Z</i> )), 2.51 (t, <i>J</i> 7 Hz, 1.5H( <i>E</i> )), 2.23 (s) et 2.21 (s) 3H, 1.62 (dd, <i>J</i> 6, 1 Hz, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> 7 Hz) et 1.25 (t, <i>J</i> 7 Hz) 3H	<i>E</i> : 184(3), 166(1), 141(40), 113(33), 111(30), 97(20), 95(100), 67(25), 55(43) <i>Z</i> : 184(1.5), 166(0.5), 141(30), 113(23), 111(24), 95(100), 67(37), 55(64)
<b>10cE</b> <sup>a</sup>	12.96 (trace H énoï), 7.28 (m, 5H), 6.48 (d, <i>J</i> 16 Hz, 1H), 6.20 à 6.06 (dt, <i>J</i> 16, 7 Hz, 1H), 4.20 (q, <i>J</i> 7.5 Hz, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> 7.5 Hz, 1H) 3.10 (d, <i>J</i> 6.5 Hz, trace forme énoï- que), 2.74 (dt, <i>J</i> 7.5, 1 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> 7.5 Hz, 3H)	<i>E</i> : 246(8), 228(5), 203(15), 172(12), 157(69), 130(25), 129(100), 128(69), 117(95), 115(93), 91(98), 77(20)
<b>10dE</b> <sup>b</sup>	17 (s, forme énoïque, 0.65H), 7.32 (m, 5H), 6.56 à 5.90 (m, 2H), 3.77 (t, <i>J</i> 7.5 Hz, 0.35H, forme cétonique), 3.09 (dd, <i>J</i> 5, 1 Hz) et 2.84 (1d, <i>J</i> 7.5 Hz), 1.3H forme énoïque, 2.7 (dt, <i>J</i> 7, 1 Hz, 0.7H forme cétonique) 2.15 (s) 2.13 (s) 2.10 (s) 6H	<i>E</i> : 216(2), 199(1), 198(6), 173(42), 156(8), 128(10), 117(11), 115(22), 91(100), 77(11)
<b>11c</b> <sup>c,d</sup>	7.30 (m, 5H), 6.08 à 5.87 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.26 à 3.86 (m, 4H), 2.29 (s) et 1.98 (s) 3H, 1.26 (t, <i>J</i> 7 Hz) et 0.94 (t, <i>J</i> 7 Hz) 3H	246(3), 228(9), 203(16), 173(11), 157(19), 129(57), 117(100), 115(79), 91(47), 77(18)
		246(3), 228(10), 203(13), 173(11), 157(20), 129(60), 117(100), 115(81), 91(48), 77(19)
<b>11d</b> <sup>d</sup>	7.28 (m, 5H), 5.92 (ddd <i>J</i> 17, 10, 7 Hz, 1H), 5.09 (dd <i>J</i> 17, 1 Hz) et 5.06 (dd <i>J</i> 10, 1 Hz) 2H, 4.21 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)	216(1), 198(15), 173(100), 156(25), 145(9), 129(25), 117(71), 115(70), 91(56) 77(22)
<b>14d</b> <sup>e</sup>	6.10(dd <i>J</i> 17.5, 11 Hz, 1H), 5.12 (dd, <i>J</i> 11, 1 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.03 (dd <i>J</i> 17.5, 1 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)	236 (0.3), 221(4), 151(4), 136(9), 121(38), 111(22), 93(92), 80(35), 69(29), 67(32), 55(100)
<b>16cZ</b> <sup>f</sup>	5.80 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> 7 Hz, 2H), 3.32 (d, <i>J</i> 9 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.85 à 1.52 (m, 4H), 1.29 (t, <i>J</i> 7.5 Hz) et 1.27 (t, <i>J</i> 7.5 Hz) 3H, 0.96 (d, <i>J</i> 6 Hz) et 0.94 (d, <i>J</i> 6 Hz) 3H	224(4), 181(50), 150(25), 135(68), 107(55), 95(51), 91(66), 79(100), 77(66), 67(69)
<b>16cE</b> <sup>g</sup>	5.78 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.24 (q, <i>J</i> 7 Hz) et 4.21 (q, <i>J</i> 7 Hz), 2H, 3.50 (d, <i>J</i> 12 Hz) et 3.44 (d, <i>J</i> 12 Hz) 1H, 3.02 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.86 à 1.36 (m, 4H), 1.29 (t, <i>J</i> 7 Hz) et 1.27 (t, <i>J</i> 7 Hz) 3H, 0.97 (d, <i>J</i> 6 Hz) et 0.93 (d, <i>J</i> 6 Hz) 3H	224(3), 181(42), 150(21), 135(60), 107(46), 95(55), 91(55), 79(100), 77(55), 67(73)

<sup>a</sup> Masse haute résolution: Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: 246.12559; obs. 246.1254. <sup>b</sup> Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 216.11503; obs. 216.1152. <sup>c</sup> Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: 246.12559; obs. 246.1254. <sup>d</sup> Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 216.11503; obs. 216.1148. <sup>e</sup> Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>: 236.17763; obs. 236.1777. <sup>f</sup> Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: 224.141245; obs. 224.1410. <sup>g</sup> Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: 224.141245; obs. 224.1411. <sup>h</sup> Diastéréoisomères séparés par couplage CPV capillaire/masse.

acétyl-2 diméthyl-5,9 décadiène-4,8 oate d'éthyle **13c E** et *Z* ont été préparés selon réf. 2.

En utilisant la méthode d'Ono [7] on a obtenu, à partir: du bromo-1 méthyl-3 butène-2, la (méthyl-3 butène-2yl)-3 pentane dione-2,4 (**3d**) [19]; du bromo-1 butène-2*E*, l'acétyl-2 hexène-4 oate d'éthyle **7cE** [11] et la (butène-2yl)-3 pentane dione-2,4 **7dE** [11]; du bromo-1 phényl-3 propène-2*E*, l'acétyl-2 phényl-5 pentène-4 oate d'éthyle **10cE** et la (phényl-3 propène-2yl)-3 pentane dione-2,4 **10dE**; du bromo-1 diméthyl-3,7 octadiène-2,6*E* (bromure de géranyle **12**) la (diméthyl-3,7 octadiène-2,6 yl)-3 pentane dione-2,4 (**13dE**) [13].

Ces divers composés ont été purifiés par "flash chromatographie" [20], éluant pentane/éther, gradient de ce dernier. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et de masse de **7c**, **10c**, **10d** sont présentés Tableau 9.

#### *Mode opératoire général des alkylations allyliques*

##### *(1) Alkylation de l'acétylacétate d'éthyle par les halogénures de prényle (Tableau 3)*

(a) *Catalyseur Me<sub>2</sub>SCuBr (entrée 1).* A une suspension de Me<sub>2</sub>SCuBr (1 mmol, 205 mg) dans 6 ml de THF on ajoute une solution de 1.1 mmol d'acétylacétate d'éthyle sodé (préparé à partir de 1.2 mmol (156 mg) d'acétylacétate d'éthyle, 1.1 mmol d'hydrure de sodium (48 mg de suspension à 55% dans l'huile minérale) et 6 ml de THF). On agite quelques minutes à température ambiante, ajoute 1 mmol (149 mg) de bromure de prényle et porte à 45 °C, 36 h. On décompose par une solution saturée de chlorure d'ammonium, reprend à l'éther et sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants l'huile résiduelle est purifiée par "flash chromatographie", éluant pentane/éther, gradient de ce dernier. On isole 109 mg (55%) d'un mélange **3c/4c** (19/81) (analyse par CPV capillaire, séparation des isomères par CPV préparative et comparaison avec les spectres de RMN <sup>1</sup>H et de masse des dérivés authentiques **3c** et **4c**).

(b) *Catalyseur TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub> (entrée 4).* A 0.5 mmol (233 mg) de TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub> dissous dans 12 ml de THF on ajoute 1.1 mmol (152 mg) de CO<sub>3</sub>K<sub>2</sub> et 1.2 mmol (156 mg) d'acétyl acétate d'éthyle. On agite quelques minutes à température ambiante et introduit 1 mmol (149 mg) de bromure de prényle. On chauffe à 45 °C pendant 36 h et traite comme en a. On isole 119 mg (60%) de dérivé **4c** pur.

(c) *Essai en présence de DBU et Me<sub>2</sub>SCuBr (entrée 12).* On agite à température ambiante pendant 10 minutes, dans 12 ml de benzène, 1 mmol (205 mg) de Me<sub>2</sub>SCuBr, 1.2 mmol (156 mg) d'acétyl acétate d'éthyle et 1.1 mmol (168 mg) de DBU. On ajoute alors 1 mmol (104.5 mg) de chlorure de prényle et agite 36 h à température ambiante. On traite comme en a et isole 141 mg (70%) d'un mélange **3c/4c** renfermant 94% de **4c** (identifié comme en a).

(d) *Essai en transfert de phase (entrée 13).* En présence de 4 ml d'eau, 3 ml de benzène et 3 ml d'acétone, on agite à température ambiante 1.1 mmol (152 mg) de CO<sub>3</sub>K<sub>2</sub> et 1.2 mmol (156 mg) d'acétyl acétate d'éthyle. On ajoute 0.33 mmol (155 mg) de TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub> et 1 mmol (149 mg) de bromure de prényle. On chauffe à 90 °C pendant 3 h et traite comme en a. On isole 115 mg (58%) d'un mélange **3c/4c** renfermant 96% de **4c**.

##### *(2) Alkylation de l'acétylacétone par le bromure de géranyle (Tableau 5, entrée 15, catalyseur TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub>)*

On dissout 1 mmol (465 mg) de TBA-Cu<sup>I</sup>Br<sub>2</sub> dans un mélange de 3 ml de DMF

et 6 ml de THF, ajoute 1.1 mmol (152 mg) de  $\text{CO}_3\text{K}_2$  et 1.2 mmol (120 mg) d'acétylacétone. On agite quelques minutes à température ambiante, introduit 1 mmol (217 mg) de bromure de géranyle et poursuit l'agitation 36 h. On traite comme ci-dessus et isole 186 mg (79%) d'un mélange **13d**/**14d** 18/82 (analyse par CPV capillaire, séparation de **13d** et **14d** par CPV préparative, comparaison de **13d** avec les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et de masse de l'échantillon authentique **13dE**). Les données spectrales de **14d** sont présentées Tableau 9.

*Remarque* Les isomères primaires formés par alkylation de l'acétyl acétone: **3d**, **7d**, **10d** et **13d** sont en partie énolisés, par contre, les isomères ramifiés correspondants sont entièrement sous forme cétonique (RMN  $^1\text{H}$ ). Ce fait avait déjà été noté par Miller [1] qui l'attribue à la nature encombrante de la chaîne ramifiée.

(3) Alkylation de l'acétate 17E/Z 12/88 par l'acétylacétate d'éthyle d'après la réf. 17

L'essai est effectué sous argon. Le THF est distillé juste avant emploi et dégazé. L'anion, le substrat, le catalyseur sont dégazés. On agite 15 minutes à température ambiante 0.5 mmol (77 mg) d'acétate **17E/Z** 12/88 dans 4 ml de THF, 0.025 mmol (29 mg) de  $\text{Pd}(\text{TPP})_4$  et 0.15 mmol (39 mg) de TPP (triphenyl phosphine). D'autre part, une solution de 1.75 mmol (227.5 mg) d'acétylacétate d'éthyle dans 4 ml de THF est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 1.5 mmol (66 mg de dispersion) d'hydrure de sodium dans 4 ml de THF. On agite encore 5 minutes à température ambiante après la fin de l'addition et ajoute au mélange précédent, dégaze, porte à reflux de THF 24 h. On décompose par l'eau, extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium. On isole 85 mg (76%) de **16cE/Z** 19/81 (analysé par CPV capillaire).

Les données spectrales de **16cE** et **Z** sont présentées Tableau 9. L'alkylation de l'acétate **17E/Z** 92/8 est conduite de façon identique.

La détermination de la stéréochimie de **16c** a été réalisée dans les conditions suivantes sur un échantillon provenant de l'essai 2, Tableau 7: séquence d'impulsion ( $\pi/2$ ,  $t_1$ ,  $\pi/2$ , détection) data matrice de  $512 \times 1k$  avec 32 acquisitions par expérience. Largeur spectrale 250 Hz. Le "fid" est multiplié par un "sine bell" avant transformée de Fourier. La structure fine des protons H(4) axial et H(4) équatorial des 2 diastéréoisomères devient "lisible" dans le spectre enregistré dans C<sub>2</sub>D<sub>2</sub> [21].

## Remerciement

Nous remercions vivement Patrick Mulot pour sa collaboration technique très efficace, Catherine Hervé du Penhoat pour la réalisation des expériences COSY et l'interprétation des spectres de RMN, le CNRS et le M.P.F. pour leur aide financière.

## Bibliographie

- 1 J.A. Miller, C.M. Scrimgeour, R. Block, J. Larkin, D.C. Nonhebel et H.C.S. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1973) 603.
- 2 Th. Cuvigny, M. Julia et C. Rotando, *J. Organomet. Chem.*, 285 (1985) 395.
- 3 Th. Cuvigny et M. Julia, *J. Organomet. Chem.*, 250 (1983) C21 et 317 (1986) 383.
- 4 (a) J.F. Normant, *Synthesis*, (1972) 63; (b) G.H. Posner et C.M. Lentz, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 934; (c) H.O. House et W.F. Fischer, Jr, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 3626; (d) S.H. Bertz et G. Dabagh, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 1119.



- 5 H.O. House, C.Y. Chu, J.M. Wilkins et M.J. Umen, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 1460.
- 6 M. Nilson, *Acta Chem. Scand. B*, 36 (1982) 125.
- 7 N. Ono, T. Yoshimura, T. Saito, R. Tamura, R. Tanikaga et A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 52 (1979) 1716.
- 8 M. Fedorynski, K. Wojciechowski, Z. Matacz et M. Makosza, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 4682.
- 9 J.K. Crandall et C. Pradat, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 1327.
- 10 J. Bruhn, H. Heimgartner et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, 62 (1979) 2630.
- 11 K. Takahashi, A. Miyake et G. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 45 (1972) 1183.
- 12 Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai et K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 2318.
- 13 M. Moreno-Manas et A. Trius, *Tetrahedron*, 37 (1981), 3009.
- 14 P. de March, J. Marquet, M. Moreno-Manas, R. Pleixats, I. Ripoll et A. Trius, *An. Quim. Ser. C*, 79 (1983) 15.
- 15 G. Wickham, D. Young et W. Kitching, *J. Org. Chem.*, 47 (1982) 4884.
- 16 H.L. Goering, T.D. Nevitt et E.F. Silversmith, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955) 4042.
- 17 B.M. Trost et T.R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 4730.
- 18 R.V.M. Campbell, L. Crombie, D.A.R. Findley, R.W. King, G. Pattenden et D.A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1975) 897.
- 19 J. Carnduff, J.A. Miller, B.R. Stockdale, J. Larkin, D.C Nonhebel et H.C.S. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1972) 692.
- 20 D. Babin, J.D. Fourneron et M. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, (1980) 588.
- 21 Une étude RMN détaillée de ces produits paraîtra ultérieurement dans une revue spécialisée.