

ETUDE DE LA REACTIVITE DES COUMARINES-II

REGIOSELECTIVITE DES REACTIFS DE GRIGNARD ENGAGES AVEC LA METHYL-4, LA METHYL-3 ET LA PHENYL-3 COUMARINE

M. ABOU-ASSALI,[†] J. ROYER[‡] et J. DREUX*

Université Claude Bernard Lyon I, Département de Chimie Organique, E.S.C.I.L., 43 Boulevard du 11 Novembre
1918, 69621 Villeurbanne, France

(Received in France 20 August 1975; Received in the UK for publication 24 February 1976)

Résumé—A partir des paramètres caractérisant la nucléophilie des réactifs de Grignard engagés avec la coumarine, on peut prévoir par le calcul des énergies de délocalisation électronique des états de transition, les variations de régiosélectivité des coumarines substituées, en fonction de la nature et de la position des substituants portés par la coumarine.

Abstract—Using the nucleophilicity parameters of Grignard reagents calculation of the electronic delocalization energies permits prediction of the variations of regioselectivity of substituted coumarins towards Grignard reagents.

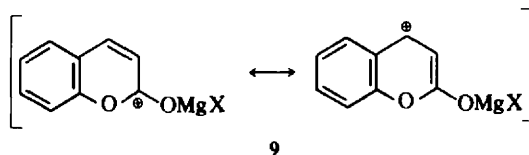
L'action des réactifs de Grignard sur les coumarines substituées a été relativement bien étudiée. Heilbron et Hill¹ constatent que la présence d'un substituant en 4 sur la coumarine gêne l'addition 1,4. Ainsi, ils obtiennent par action du bromure de phénylmagnésium dans le benzène sur des coumarines substituées en 4, des 2H-chromènes (di-addition 1,2-1,2).

Par contre, ils isolent des 4H-chromènes (diaddition 1,2-1,4) par action du bromure de phénylmagnésium dans le benzène sur la méthyl-3 coumarine. L'éthoxycarbonyl-3 méthyl-4 coumarine² et l'éthoxycarbonyl-3 méthyl-4 coumarine³ réagissent surtout en 1,4 avec les réactifs de Grignard. Sammour et Selim⁴ étudient l'action des halogénures d'arylmagnésium sur la diméthyl-4,6 coumarine; ils obtiennent des 2H-chromènes (diaddition 1,2-1,2). Tickle *et al.*⁵ font réagir toute une série de coumarines diversement substituées avec les réactifs de Grignard dans le THF. Ils pensent que si l'effet inductif du substituant en 4 est négatif l'addition 1,4 sera favorisée. Enfin, Ivanov et Bojilova⁶ étudient l'action des organomagnésiens mixtes dans l'éther sur la phényl-3 coumarine. Ils isolent notamment avec les chlorures de t-butylmagnésium et d'isopropylmagnésium des dihydro-3,4 coumarines par addition 1,4.

Cependant, il faut noter qu'aucune tentative d'explication générale n'a été faite concernant la compétition 1,2 et 1,4 au niveau des coumarines substituées.

Dans la première partie de ce travail nous avons interprété la réactivité de la coumarine engagée avec les réactifs de Grignard en utilisant un modèle théorique. Pour ce modèle, on retient deux paramètres h_r et h_y , h_r traduit le potentiel d'ionisation du réactif nucléophile, h_y introduit l'influence de la nature de l'halogène dans le modèle envisagé 9.

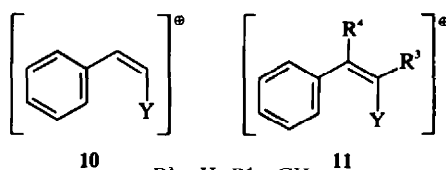
Les valeurs de ces deux paramètres sont inconnues et de ce fait on doit leur attribuer une série de valeurs possibles afin de calculer les énergies de délocalisation



électronique. Cependant, nous avons vu que la comparaison des résultats théoriques avec l'expérience permet de donner à ces paramètres des valeurs compatibles avec les résultats expérimentaux. Ainsi, on peut attribuer les valeurs -1 , -0.31 et -0.25 aux paramètres h_r pour caractériser successivement les groupes t-butyle, isopropyle et s-butyle (solvant éther) et l'on peut prendre pour le paramètre h_y les valeurs -0.35 , -0.45 et -0.50 pour caractériser l'influence de Cl, de Br et de I dans l'intermédiaire 9.

Ayant des valeurs probables pour ces paramètres nous pouvons envisager de prévoir par le calcul, pour un magnésium donné et dans des conditions expérimentales identiques (solvant éther), l'évolution de la réactivité lorsque l'on introduit un substituant sur la coumarine. Nous avons considéré: trois substrats, la méthyl-4, la méthyl-3 et la phényl-3 coumarine et les chlorures d'alkylmagnésium qui présentent avec la coumarine une compétition entre les attaques en 2 et en 4. Nous avons donc tracé les courbes $\delta\Delta E = \Delta E_4 - \Delta E_2 = f(h_r)$, relatives au modèle 11 pour la valeur $h_y = -0.35$ ($X = Cl$) (Fig. 1).

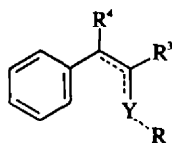
Les groupes méthyles sont traités selon le modèle tenant compte de l'hyperconjugaison. Nous voyons sur ces courbes que les radicaux méthyles en 4 (courbe 2) ou



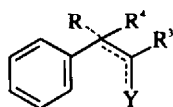
a: $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$
b: $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$
c: $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = H$

[†]Boursier de recherche du CNRS Libanais.

[‡]La partie théorique a été développée par M. J. Royer, les calculs ont été réalisés à l'aide de l'ordinateur CDC 3600 du CNRS.



$$\Delta E_2 = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{réactif}} + E_{\text{substrat}})$$



$$\Delta E_4 = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{réactif}} + E_{\text{substrat}})$$

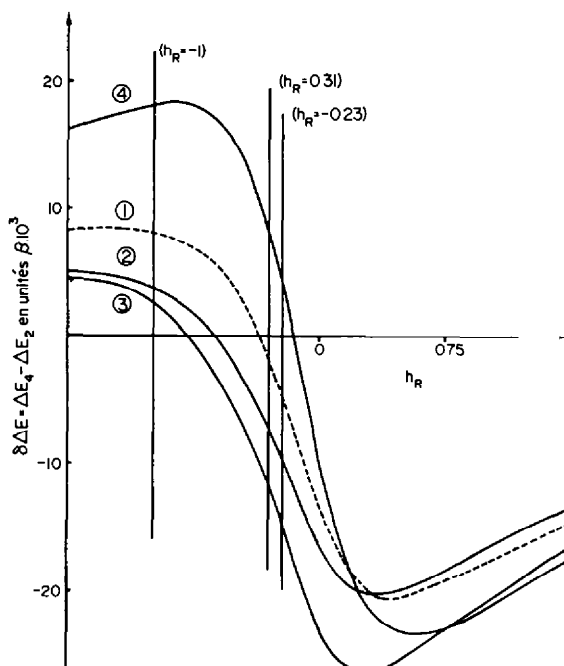
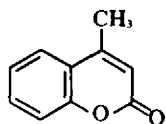


Figure 1. Variation des différences d'énergies de délocalisation électronique en 4 et en 2 pour $h_y = 0.35$ ($X = \text{Cl}$) des ions 10 (courbe 1), 11a (courbe 2), 11b (courbe 3), et 11c (courbe 4) en fonction de la nature du réactif nucléophile.

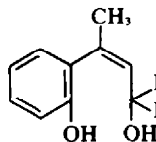
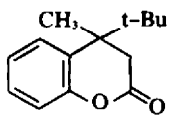
en 3 (courbe 3) favorisent pour les chlorures d'isopropyl et de *s*-butylmagnésium l'attaque en 2. Au contraire, pour le chlorure de *t*-butylmagnésium la délocalisation électronique substrat-réactif lors de la formation de l'état de transition favorise l'attaque en 4. Nous voyons également qu'un radical phényle en 3 (courbe 4) favorise pour les trois chlorures d'alkylmagnésium l'attaque en 4.

Action des chlorures d'alkylmagnésium sur la méthyl-4 coumarine

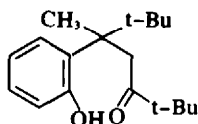
Par action des chlorures d'isopropylmagnésium et de *s*-butylmagnésium sur la méthyl-4 coumarine 12 on obtient uniquement par di-addition 1,2-1,2 l'alcool-phénol 13a ($R = i\text{-Pr}$) ou 13b ($R = s\text{-Bu}$).



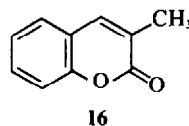
12

13(a: $R = i\text{-Pr}$)
(b: $R = s\text{-Bu}$)

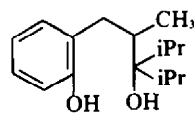
14



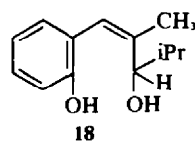
15



16



17



18

La spectrométrie infrarouge des alcools-phénols 13 indique la présence de liaisons hydrogènes intramoléculaires. De même, ces alcools-phénols 13 présentent un effet Overhauser positif (l'irradiation du group méthyle en 4 provoque une augmentation de l'intégrale du proton de 30%) confirmant une stéréochimie *cis* au niveaux de la double liaison.

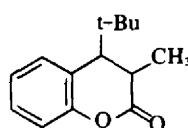
Avec le chlorure de *t*-butylmagnésium on obtient 75% de *t*-butyl-4 méthyl-4 dihydro-3,4 benzopyrone-2 14 (addition 1,4) et 25% de cétophénol 15 (addition 1,2-1,4).

Action des chlorures d'alkylmagnésium sur la méthyl-3 coumarine

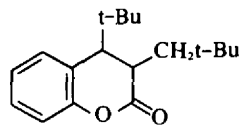
On obtient en traitant la méthyl-3 coumarine 16 par le chlorure d'isopropylmagnésium un mélange d'alcools phénol 17 (85%, diaddition 1,2-1,2) et d'alcool-phénol 18 (15%). Ce dernier provient d'une réaction d'addition 1,2 et d'une réduction.

Les spectres infrarouges des composés 17 et 18 présentent, à forte dilution ($5 \cdot 10^{-4}$ mole/l) dans le tétrachlorure de carbone, une bande de vibration ν (O-H) des liaisons hydrogènes intramoléculaires indiquant une stéréochimie *cis*.

Par action du chlorure de *t*-butylmagnésium sur la méthyl-3 coumarine on isole un mélange de *t*-butyl-4 méthyl-3 dihydro-3,4 benzopyrone-2 19 *trans* (80%, addition 1,4) et de *t*-butyl-4 néopentyl-3 dihydro-3,4 benzopyrone-2 20.

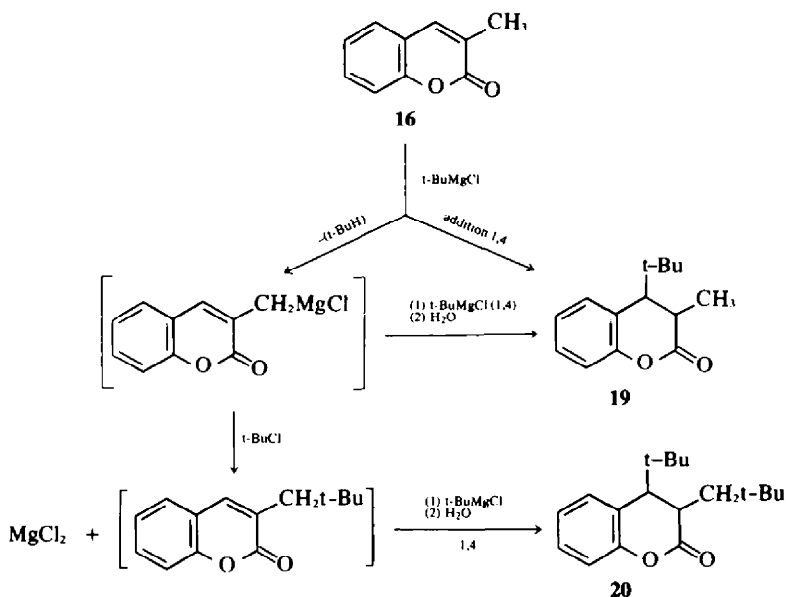


19



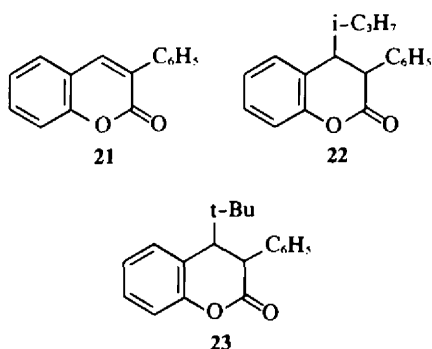
20

La diminution du pourcentage de 20 (6% au lieu de 20%) lorsqu'on utilise un défaut de chlorure de *t*-butyle ($(1(\text{CH}_3)_3\text{CCl}/2\text{Mg}$ au lieu de $1(\text{CH}_3)_3\text{CCl}/1\text{Mg}$) et la formation d'isobutane au cours de la réaction, nous ont amenés à envisager le schéma réactionnel suivant:



Action des chlorures d'alkylmagnésium sur la phényl-3 coumarine

L'action des chlorures d'isopropyl et de t-butylmagnésium sur la phényl-3 coumarine **21** conduit respectivement à la phényl-3 i-propyl-4 dihydro-3,4 benzopyrone **22** (*cis*) (100% d'addition 1,4) et à la t-butyl-4 phényl-3 dihydro-3,4 benzopyrone-2 **23** *cis* (100% d'addition 1,4).



Ces résultats concordent avec ceux publiés récemment par Ivanov et Bojilova.⁶

En conclusion, les prévisions théoriques concernant la régiosélectivité des coumarines substituées, engagées avec les chlorures d'alkylmagnésium, en fonction de la nature et de la position des substituants sont vérifiées. Un groupe phényle en 3 favorise l'attaque 1,4 pour les chlorures de t-butyl et d'isopropylmagnésium. Un groupe méthyle en 3 ou en 4 favorise l'attaque 1,2 pour les chlorures d'isopropyl et s-butylmagnésium. Au contraire, il favorise l'attaque 1,4 pour le chlorure de t-butylmagnésium. Il faut souligner dans l'action du chlorure de t-butylmagnésium sur la méthyl-4 coumarine, que malgré la gêne stérique apportée par le groupe méthyle le chlorure de t-butylmagnésium agit préférentiellement en 4.⁷ Le terme de stabilisation dû à la délocalisation électronique est donc plus important que le terme de gêne stérique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire général. A une suspension de 0.05 mole de

réactif de Grignard dans 250 cm³ d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte sous courant d'azote (0.017 mole) de coumarine dissoute dans 100 cm³ d'éther sec. L'addition terminée, on agite durant 1 h. Après hydrolyse la couche organique est extraite à l'éther et séchée sur sulfate de sodium.

Caractérisation des produits. Les spectres IR et RMN sont décrits dans la thèse de Doctorat ès-Sciences de M. Abou Assali.⁸

Condensation du chlorure d'isopropylmagnésium sur la méthyl-4 coumarine **12**. Après évaporation de l'éther on récupère 3.45 g d'(hydroxy-2 phényl)-5 méthyl-2 isopropyl-3 hexène-4 ol-3 **13a**; Rdt = 80%. F = 127-128° (hexane-acétate d'éthyle), analyse: C₁₈H₂₈O₂.

Condensation du chlorure de s-butylmagnésium sur la méthyl-4 coumarine **12**. La méthyl-4 coumarine **12** a été préparée selon la méthode de Peters et Simonis.⁹ Après évaporation de l'éther, on récupère 4 g de s-butyl-4 (hydroxy-2 phényl)-2 méthyl-5 heptène-2 ol-4 **13b**; Rdt = 85%. Ce composé est purifié par chromatographie en couche mince sur plaque de silice HF 254, éluant: hexane-acétate d'éthyle 2/1; R_f = 0.70. **13b**: F = 75° (hexane), analyse: C₁₈H₂₈O₂.

Condensation du chlorure de t-butylmagnésium sur la méthyl-4 coumarine **12**. Après évaporation du solvant, on recueille par distillation (Eb₂ = 135-140°) 3,4 g d'un mélange de t-butyl-4 méthyl-4 dihydro-3,4 benzopyrone-2 **14**; Rdt = 63% et d'hydroxy-2 phényl)-5 pentaméthyl-2,2,5,6,6 heptanone-3 **15**; Rdt = 21%. Ces composés sont séparés par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne de Chromosorb W imprégné de graisse silicone "SE 30", température 160°, gaz vecteur azote 12 l/h. **14**: F = 54-55° (hexane), analyse C₁₈H₁₈O₂, **15**: Liquide, analyse: C₁₈H₂₈O₂.

Condensation du chlorure d'isopropylmagnésium sur la méthyl-3 coumarine **16**. La méthyl-3 coumarine **16** a été préparée selon la méthode de Nakabayski et coll.¹⁰ Après évaporation de l'éther, on obtient un mélange d'(hydroxy-2 phényl)-1 diméthyl-2,4 isopropyl-3 pentène-1 ol-3 **17**, Rdt = 37.5%, et d'(hydroxy-2 phényl)-1 diméthyl-2,4 pentène-1 ol-3 **18**; Rdt = 6.5%. Ces deux composés sont séparés par chromatographie en couche mince sur plaque de silice HF 254, éluant: hexane-acétate d'éthyle-benzène (1/2/2); R_f = 0.75 (**17**) et 0.47 (**18**). **17**: F = 155-156° (hexane-acétate d'éthyle), analyse C₁₈H₂₄O₂, **18**: F = 109-110° (hexane-acétate d'éthyle), analyse: C₁₇H₁₈O₂.

Condensation du chlorure de t-butylmagnésium sur la méthyl-3 coumarine **16**. Après évaporation de l'éther on récupère un mélange de t-butyl-4 méthyl-3 dihydro-3,4 benzopyrone-2 **19**; Rdt = 33% et de t-butyl-4 néopentyl-3 dihydro-3,4 benzopyrone-2 **20**; Rdt = 11%. Ils ont été séparés par CPV (chromosorb W, graisse silicone SE 30, 180°, azote 12 l/h). **19**: F = 105° (hexane), analyse: C₁₈H₁₈O₂, **20**: F = 109° (éther de pétrole 40-70°), analyse: C₁₈H₂₆O₂. Calc. C, 78.79; H, 9.55; Tr. (78.28; H, 10.11%); masse: m/e = 274.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹I. M. Heilbron et A. W. Hill, *J. Chem. Soc.* 2005 (1927).
- ^{2a}G. A. Holmberg, *Acta. Chem. Scand.* **15**, 1255 (1961); ^bI. Renvall, *Acta. Acad. Aboensis* **29**, No 2 (B) (1969); ^cG. A. Holmberg et J. E. Johansson, *Ibid.* **30**, No. 13 (B) (1970).
- ³G. A. Holmberg, F. Malmström et U. Vennström, *Acta. Chem. Scand.* **27**, 2023 (1973).
- ⁴A. Sammour et M. I. B. Selim, *U.A.R.J. Chem.* **14**, 261 (1971).
- ⁵R. W. Tickle, T. Melton et J. A. Elvidge, *J. Chem. Soc. Perkin I* 569 (1974).
- ⁶C. Ivanov et A. Bolijlova, *Synthesis* 708 (1974).
- ⁷J. P. Montillier, J. Royer et J. Dreux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1956 (1970).
- ⁸M. Abou Assali, *Thèse*, Université Claude Bernard Lyon I, France (1975).
- ⁹F. Peters et H. Simonis, *Ber.* **41**, 831 (1908).
- ¹⁰T. Nakabayski, E. Hori et N. Okamma, *J. Pharm. Soc. Japan.* **74**, 250 (1954).