

STÉRÉOCHIMIE DE LA SUBSTITUTION D'UN ÉTHER ALLYLIQUE PAR UN ORGANOMAGNÉSIEEN EN PRÉSENCE DE SEL CUIVREUX

Y. GENDREAU et J. F. NORMANT*

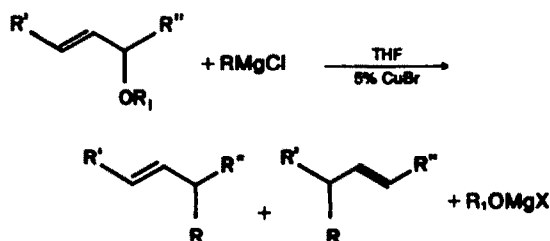
Laboratoire de Chimie des Organométabolites, Université Paris VI,
Tour 44, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

(Received in France 17 July 1978)

Résumé—La substitution d'éthers allyliques (cyclohexéniques) par un organomagnésien en présence de quantité catalytique de sel cuivreux a lieu par attaque antarafaciale avec ou sans transposition allylique: elle s'apparente à la substitution d'acétates allyliques par les organocuprates lithiens. Le groupe partant doit être quasi orthogonal au plan de la double liaison. Un mécanisme est proposé.

Abstract—The nucleophilic substitution of allyl ethers by an organomagnesium reagent in the presence of a catalytic amount of copper(I) salt occurs by antarafacial attack, either with or without allylic rearrangement. It can be compared to the substitution of allyl esters by lithium organocuprates. The leaving group must be quasi orthogonal to the plane of the double bond. A mechanism is postulated.

La réaction entre un éther allylique et un organomagnésien en présence de sel cuivreux a été récemment décrite.^{1,2}



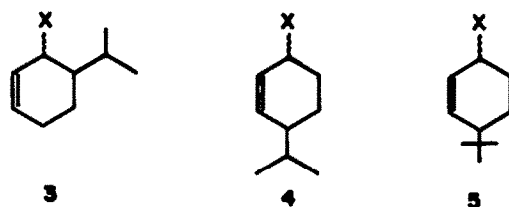
Cette réaction s'effectue avec une bonne régiosélectivité. Pour éclaircir son mécanisme, nous avons déterminé la stéréochimie de l'attaque nucléophile. Notre étude porte sur la détermination de l'approche suprafaciale ou antarafaciale de l'organomagnésien réagissant sur un éther de cyclohexényle substitué par un groupe isopropyle ou t-butyle, en présence de sel cuivreux. Nous comparons, pour ce faire, les produits que nous avons obtenus à ceux formés lors d'une réaction déjà décrite, entre les lithiocuprates et les acétates ou mesitoates des alcools que nous avons engagés précédemment sous forme d'éther de méthyle.^{3,4}

En effet, l'action du diméthylcuprate de lithium sur les substrats 3a et 4a ou 3b et 4b s'effectue avec attaque en anti du nucléofuge dans une réaction de type S_N2 ou S_N2' .

Un résultat analogue a été obtenu à partir des acétates cis et trans du méthyl-5 cyclohexène-2 ol-1.⁵

Une étude de l'action des organomagnésiens catalysée par Cu(I) dans le THF sur l'éther méthylique du cyclohexène-2 ol-1 nous a fait choisir le chlorure de butylmagnésium car le chlorure de méthylmagnésium ne réagit pas. Le catalyseur est le bromure cuivreux stabilisé par trois équivalents de phosphite d'éthyle.

La stéréochimie des produits 1 et 2 que nous avons



- (a) X = OAc
(b) X = OMe₃toyle
(c) X = OMe
(d) X = OH

obtenus dans cette réaction catalytique (Tableau 1) a été déterminée à la suite d'une étude préliminaire: nous avons comparé (cpv, RMN, ¹H et ¹³C) les produits butylés de type 1 et 2 (Tableau 2) résultant de l'attaque du dibutylcuprate de lithium sur les acétates 3a, 4a aux produits méthylés issus de la réaction du diméthylcuprate de lithium sur ces mêmes esters, ou les mésoitoates correspondants 3b et 4b (selon Krefl^{3,4}).

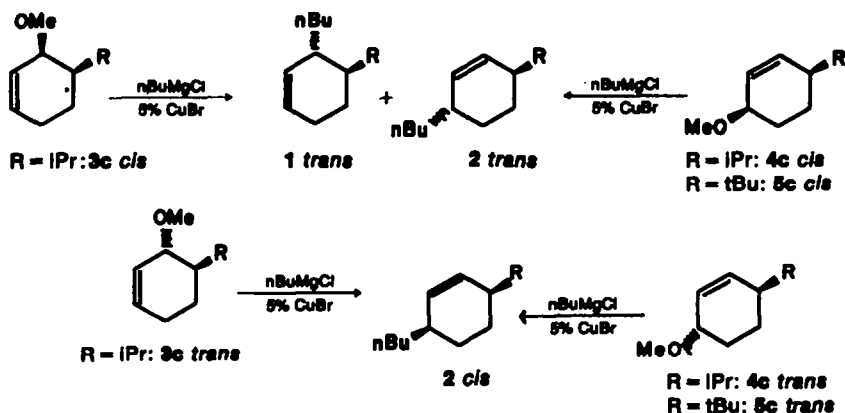
RESULTATS

Comparaison entre l'attaque du diméthylcuprate de lithium sur les esters de type 3b et 4b et celle de dibutylcuprate de lithium sur les esters 3a et 4a

4a cis réagit avec le dibutylcuprate de lithium pour engendrer deux alcènes dans des proportions analogues (70/30) à celles trouvées par Krefl lorsqu'il oppose le diméthylcuprate de lithium à 4b: nous avons ainsi attribué les structures de 1 trans et 2 trans dans l'essai I. Par ailleurs, l'action du dibutylcuprate de lithium sur 3a trans, comme celle du diméthylcuprate sur 3b trans ne fournit qu'un seul alcène, auquel nous avons ainsi attribué la structure 2 cis (essai H).

Toutefois, alors que les méthyl- et butyl-cuprates présentent des sélectivités comparables dans ces réactions, l'emploi du butylcuprate nous a permis de mettre en évidence une très nette différence de vitesses réactionnelles.

Tableau 1.



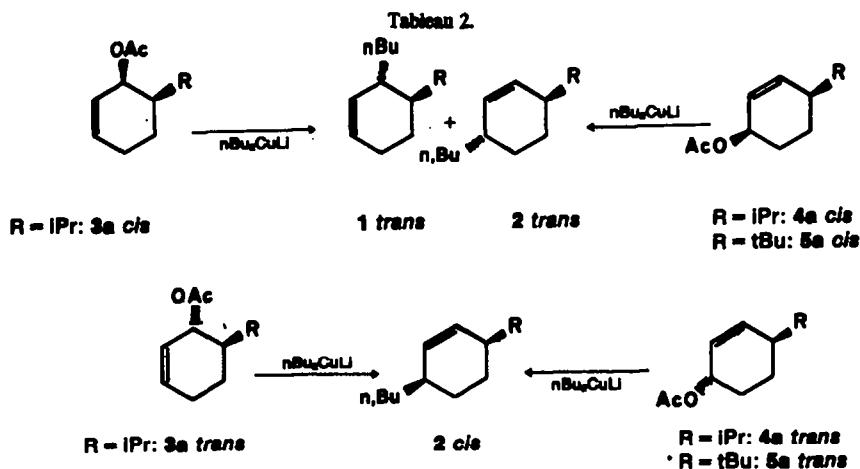
Essais	Stereochimie de l'éther de départ	Temps de réaction (a)	Rdt %	Produits
A	3c cis	15j	77	1 trans + 2 trans (b)
B	3c trans	3j	60	2 cis
C	4c cis	3j	60	1 trans + 2 trans (b)
D	4c trans	15j	50	2 cis
E	5c cis	1j	82,5	2 trans
F	5c trans	7j	traces	— (c)

(a) temps nécessaire pour plus de 90% de réaction (détectée par CPV).

(b) rapport 1 trans/2 trans = 40/60.

(c) réaction arrêtée après 7j, car moins de 10% d'éther de départ a alors réagi.

Tableau 2.



Essais	Stereochimie de l'acétate de départ	Temps de réaction (a)	Rdt %	Produits
G	3a cis	15h	40	1 cis + 1 trans + 2 cis + 2 trans (b) (c)
H	3a trans	1h	80	2 cis
I	4a cis	5h	77	1 trans + 2 trans
J	4a trans	15h	80	2 cis
K	5a cis	1h	77	2 trans
L	5a trans	15h	10	2 cis + 2 trans (b)

(a) temps nécessaire pour détecter plus de 90% de réaction (en CPV).

(b) lorsque la réaction est lente, il reste de l'acétate de départ et il se forme de l'alcool tertiaire par action du cuprate sur l'ester.

(c) 1t/2t = 30/70.

tionnelles: lentes dans les essais G et J ou rapide (essai H).

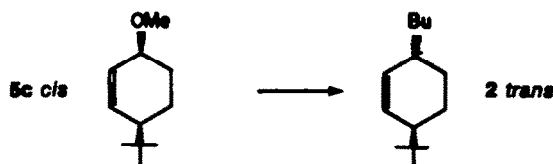
En ce qui concerne la stéréochimie des produits t-butylés, l'action du dibutylcuprate de lithium sur 5a cis conduit rapidement à un alcène unique alors que 5a trans en engendre deux avec un très faible rendement. Nous excluons l'hypothèse d'une attaque avec transposition allylique dans ce cas et nous avons attribué les structures 2 trans et 2 cis + 2 trans aux produits obtenus respectivement.

Cas de la réaction catalytique en Cu(I) (voir Tableau 1)

L'action du chlorure de butylmagnésium en présence de CuBr (5%) sur les éthers 3e et 4e (substituant isopropyle) donne des résultats comparables aux précédents: le produit cis conduit à un mélange de deux alcènes 1 et 2 trans (réaction avec, et sans transposition allylique), alors que le produit trans ne conduit qu'à un seul alcène (cis). Ce dernier correspond à une substitution avec transposition allylique totale dans l'essai B et sans transposition dans l'essai D.

Les hydrocarbures 1 et 2 ont été comparés à ceux issus de l'étude précédente (Tableau 2) par CPV, RMN ¹H et ¹³C.

Avec un substituant t-butyle, seul l'isomère 5c cis réagit, mais la transposition allylique étant gênée stériquement, seul le produit issu de la substitution sans transposition est formé.



Il est intéressant de noter que l'acétate 5a trans réagissait (difficilement) avec le cuprate de dibutyllithium pour engendrer un mélange de 2 trans, 2 cis et t-butyl-4-cyclohexen-2-ol-1. La présence de l'alcool allylique, résultant de l'attaque de la fonction ester, a déjà été observée⁶ lorsque la réactivité de l'acétate est faible.

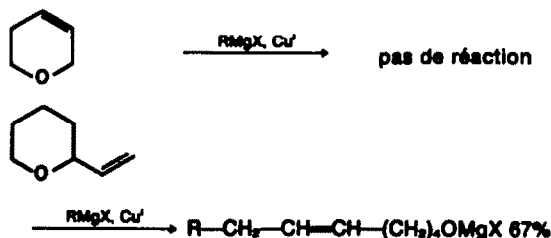
DISCUSSION DES RÉSULTATS

Dans la réaction, catalysée par Cu(I), des éthers allyliques étudiés ici, on observe une importante variation des vitesses réactionnelles selon le substrat utilisé. Les résultats obtenus montrent que la substitution est rapide si le nucléofuge est en position pseudoaxiale et lente s'il est pseudoéquatorial. En effet, nous postulons que le dérivé t-butylé est figé: pour un groupe nucléofuge méthoxy axial (5c cis) (Essai E) l'attaque est rapide alors qu'elle n'a pas lieu pour l'isomère 5c trans présentant un groupe méthoxy en position pseudoéquatoriale (Essai F).

Dans le cas des dérivés isopropyliés aptes à un équilibre conformationnel, le dérivé 4c trans (essai D) présentant un groupe méthoxy pseudoéquatorial pour un groupe isopropyle pseudoéquatorial, réagit très lentement comme c'était le cas (essai J) lors de la réaction du dibutylcuprate de lithium sur l'acétate de l'alcool correspondant. Au contraire, l'isomère 4c cis (essai C) présentant un groupe méthoxy pseudoaxial pour un reste isopropyle pseudoéquatorial, réagit rapidement.

La nécessité d'une disposition orthogonale de la liaison C-O par rapport au plan de la double liaison C=C a été corroborée par un essai en série dihydropyranique:

alors que le 5H dihydropyrane est inerte à l'égard d'un organomagnésien en présence de Cu(I), le vinyltetrahydropyrane qui peut présenter un conformère dans lequel la liaison C-O extracyclique est orthogonale au plan de la double liaison C=C, réagit très rapidement par ouverture de cycle.



Nous montrons aussi que l'attaque du nucléophile a lieu en anti par rapport au nucléofuge, même lorsque la substitution s'effectue avec transposition allylique.

Des études précédemment entreprises³⁻⁶ et des résultats obtenus ici, nous pouvons déduire quelques précisions sur le mécanisme de la réaction.

Le nucléophile est vraisemblablement un "ate" complexe cupromagnésien (R_nCuMgX préformé) réagit sur un éther allylique mais à une température où sa décomposition est très importante. Il pourrait créer par substitution nucléophile une liaison carbone métal où le cuivre serait dans le degré d'oxydation III.

Nous pensons que l'attaque nucléophile avec inversion de configuration du carbone substitué a pour centre l'atome de cuivre(I) car le contre ion associé au cuivre dans le catalyseur agit de façon considérable sur la vitesse de la réaction.^{2,6} Une telle entité M^{III} a déjà été envisagée au cours de l'action de cuprates sur les acétates allyliques⁶ et est décrite dans les dérivés de l'or.⁷ Le composé intermédiaire peut former une entité π allylique qui évolue vers les alcènes en fonction des encombrements stériques. Le fait que, partant de deux produits différents (essais B et D) nous obtenons le même alcène, milite en faveur d'un intermédiaire commun.

Dans les essais B et D, le substituant isopropyle est dirigé vers la face liée à l'atome de cuivre et a une influence sur l'évolution du complexe, engendrant 2 cis avec transposition dans le 1er cas et sans transposition dans le deuxième.

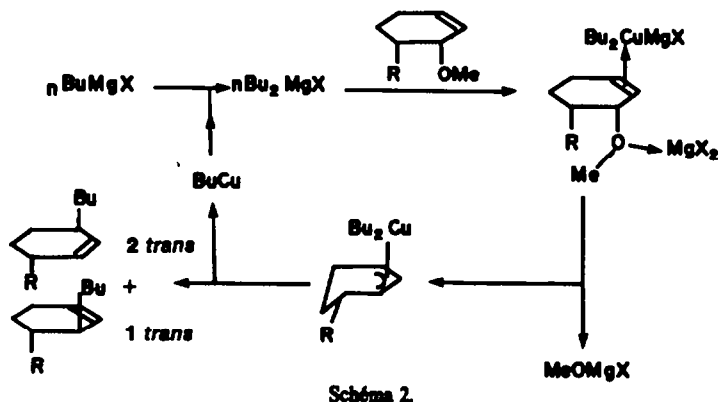
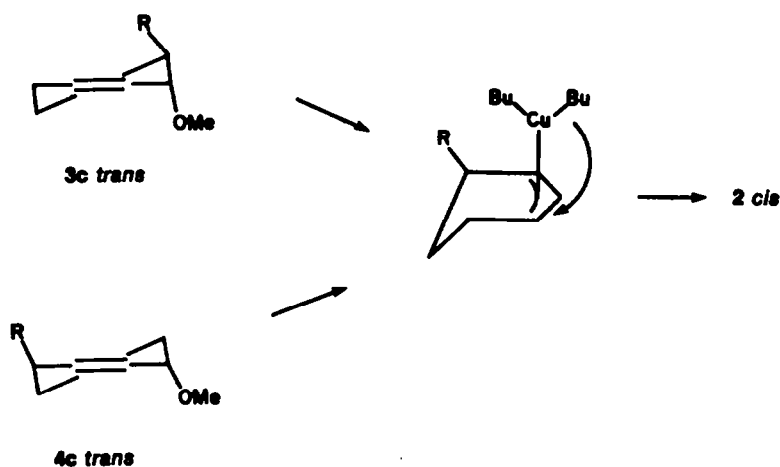
Dans les essais A et C (Schéma 2), le groupe isopropyle étant dirigé vers la face opposée à l'atome de cuivre, l'évolution du complexe a lieu avec et sans transposition, le produit 2 trans étant favorisé.

Dans l'essai E, le groupe t-butyle étant plus volumineux que le groupe isopropyle, une seule évolution est permise (2 trans).

Nous concluons que le mécanisme de l'action d'un magnésien sur un éther allylique en présence de Cu(I) est très proche de celui d'un cuprate sur un acétate allylique (voir Schéma 2).

CONCLUSION

Dans cette étude nous avons montré qu'un organomagnésien réagit sur un éther allylique en présence de cuivre(I) par une attaque anti et que la géométrie de l'éther a une influence prépondérante. Nous avons observé que la liaison carbone oxygène doit être perpendiculaire au plan de la double liaison pour que l'attaque se réalise (position pseudoaxiale du nucléofuge)



et nous avons déduit des faits expérimentaux qu'un mécanisme incluant un intermédiaire du cuivre III, allylique est probable.

Notre étude montre donc le rôle complémentaire de la fonction étheroxyde allylique et de la fonction acétate allylique lorsque l'on envisage la substitution par un organométallique: l'acétate réagit avec un dérivé cuprothien, l'éther avec un organomagnésien en présence de Cu(I): si l'attaque est aisée pour des raisons de géométrie le premier système est avantageux, mais si la substitution est difficile, l'étheroxyde est beaucoup plus apte à la substitution car la fonction éther est inerte vis à vis de l'organomagnésien alors que l'acétate est attaqué par le cuprate sur le site carbonyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les manipulations sont effectuées sous azote, en l'absence d'humidité. Après avoir été distillée sur naphthalène sodique (THF) les solvants sont conservés sur tamis moléculaires (Et_2O , THF). Les produits ont été identifiés par RMN, IR et analyse élémentaire. La pureté des composés a été testée en CPV (appareil Carlo Erba 2101) sur colonne de verre (5mm de diamètre), remplie par une phase Chromosorb W (80-100 Mesh) imprégnée de 10% de silicose SE 30. Pour les alcools isomères, on a utilisé une colonne capillaire de 50 m en acier, à phase SE 30. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareils Joel MH 100(^1H), et FX 60Q(^{13}C), les produits étant respectivement en solution à 20% dans CCl_4 et CDCl_3 , le TMS servant de référence interne. Les spectres IR ont été effectués sur un

appareil Perkin-Elmer 157G. Seules sont rapportées ici les constantes physiques et les données spectroscopiques les plus caractéristiques des produits synthétisés.

Synthèse des alcools

Les alcools 3d, 4d, 5d ont été obtenus par réduction de la cyclohexénone correspondante par l'hydrure de diisobutyl-aluminium dans le pentane.³ Le mélange d'alcools cis et trans résultant de cette réduction est élué ensuite sur une colonne de silicagel par un mélange hexane-éther 95/5. L'isomère cis est ainsi obtenu avec une pureté supérieure à 95%, l'isomère trans avec une pureté supérieure à 98%. Les alcools sont ensuite transformés en éther de méthyle par la méthode de Barton⁴ ou en acétate par la méthode décrite dans notre laboratoire.⁵

Description des éthers

3c cis $E_{b11} = 70^\circ$; $n_D^{20} = 1,4572$; IR: $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$; RMN $\delta = 5,72$ (CH=CH, 2H, s); $\delta = 3,60$ (CHOMe, 1H, m); $\delta = 3,25$ (OCH₃, 3H, s); $\delta = 0,90$ (CH₂, 6H, 2d); 3c trans $E_{b11} = 75^\circ$; $n_D^{20} = 1,4582$; IR: $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1655 \text{ cm}^{-1}$; RMN $\delta = 5,94$ (CH=CH 2H, s); $\delta = 3,60$ (CH-OMe, 1H, m); $\delta = 3,30$ (OCH₃, 3H, s); $\delta = 0,95$ (CH₂, 6H, d); 4c cis $E_{b11} = 78^\circ$; $n_D^{20} = 1,4570$; IR: $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$; RMN $\delta = 5,67$ (CH=CH, 2H, s); $\delta = 3,50$ (CHOMe, 1H, m); $\delta = 3,23$ (OCH₃, 3H, s); $\delta = 0,90$ (CH₂, 6H, 2d); 4c trans $E_{b11} = 78^\circ$; $n_D^{20} = 1,4561$; IR: $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$; RMN $\delta = 5,62$ (CH=CH, 2H, s); $\delta = 3,70$ (CHOMe, 1H, m); $\delta = 3,28$ (OCH₃, 3H, s); $\delta = 0,88$ (CH₂, 6H, 2d); 5c cis $E_{b11} = 97^\circ$; $n_D^{20} = 1,4616$; IR: $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$; RMN $\delta = 5,90$ (CH=CH, 2H, s); $\delta = 3,55$ (CHOMe, 1H, m); $\delta = 3,28$ (OCH₃, 3H, s); $\delta = 0,92$ (CH₂, 9H, s); 5c trans $E_{b11} = 98^\circ$; $n_D^{20} = 1,4609$; IR:

$\nu(\text{C}=\text{C}) = 1645 \text{ cm}^{-1}$; RMN $\delta = 5,72$ (CH=CH, 2H, s); $\delta = 3,68$ (CHOMe, 1H, m); $\delta = 3,27$ (OCH₃, 3H, s); $\delta = 0,88$ (CH₃, 9H, s).

Réaction des éthers avec le chlorure de butylmagnésium dans le THF

Dans 50 ml de THF on introduit 10 mmoles d'éther allylique 0,5 mmole de bromure cuivreux et 1,5 mmole de phosphite de triéthyle. On refroidit le mélange à -30° . 15 mmoles de magnésium sont ensuite ajoutées et la solution est agitée 30 min à cette température, puis réchauffée doucement et enfin abandonnée à la température ambiante jusqu'à ce que l'analyse CPV montre la disparition d'au moins 90% du produit de départ. Les alcènes formés sont extraits de la solution par l'hexane après hydrolyse du milieu (NH₄Cl aqueux). La phase organique, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, est séchée sur sulfate de magnésium, et les solvants sont évaporés. Les alcènes sont distillés. Leur stéréochimie a été déterminée par comparaison des chromatogrammes, des spectres de RMN ¹H et ¹³C avec ceux issus de la réaction du dibutyl cuprate de lithium sur les acétates correspondants. 2 cis, R = iPr, 2 trans, R = t-Bu sont obtenus purs, 1 trans et 2 trans (R = iPr) sous forme de mélanges.

Réaction des acétates avec le dibutylcuprate de lithium

Dans 50 ml d'éther on introduit 15 mmole d'iodure cuivreux et on ajoute, à -30° , 30 mmole de butyllithium dans l'éther. Après 1 h à -25° , au cuprate soluble (bleuté) on ajoute 10 mmole d'acétate allylique et on maintient la réaction à cette température de 3 à 15 h. On hydrolyse ensuite par un mélange de solution de chlorure d'ammonium et d'ammoniaque, on extrait les alcènes à l'hexane. La phase organique est lavée avec une solution de chlorure d'ammonium, puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants évaporés, le résidu est élué sur silicagel par du pentane pour éliminer l'acétate restant et l'alcool tertiaire formé.

Description des alcènes

cis n-Butyl-1 isopropyl-4 cyclohexène-2 (2), Eb₁₅ = 102°C $n_D^{20} = 1,4595$; RMN $\delta^1\text{H} = 5,61$ (CH=CH, 2H, S); ¹³C $\delta = 132,6$ (C₂H=C₃H); $\delta = 130,5$ (C₂H=C₃H); Calc. C₁₃H₂₄: C, 86,58; H,

13,42. Tr.: C, 86,61; H, 13,50%. trans n-Butyl-1 isopropyl-4 cyclohexène-2 (2), Eb₁₅ = 102°C RMN $\delta^1\text{H} = 5,44$ (CH=CH, 2H, s); ¹³C $\delta = 133$ (C₂H=C₃H); $\delta = 130,5$ (C₂H=C₃H). trans n-Butyl-1 isopropyl-6 cyclohexène-2 (1) Eb₁₅ = 102°C RMN ¹H $\delta = 5,48$ (CH=CH, 2H, s); ¹³C $\delta = 132,1$ (C₂H=C₃H); $\delta = 126,8$ (C₂H=C₃H). Analyse effectuée sur le mélange 1t + 2t: Calc. C₁₃H₂₄: C, 86,58; H, 13,42. Tr.: C, 86,62; H, 13,40%. trans n-Butyl-1 tertiopropyl-4 cyclohexène-2 (2), Eb_{0,02} = 51°C $n_D^{20} = 1,4618$; RMN ¹H $\delta = 5,63$ (CH=CH, 2H, s); ¹³C $\delta = 133,5$ (C₂H=C₃H); $\delta = 128,8$ (C₂H=C₃H); Calc. C₁₄H₂₆: C, 86,52; H, 13,48. Tr.: C, 86,48; H, 13,52%. L'isomère cis obtenu mélangé au trans ne se différencie de ce dernier que par RMN ¹³C; $\delta = 133,1$ et 129,0 (C₂H=C₃H).

Certains pics sur les chromatogrammes ne correspondent pas aux isomères attendus et nous ne les avons pas attribués. Ces produits non identifiés, rencontrés dans le cas des éthers peuvent provenir de l'isomérisation de la double liaison de l'alcène formé au contact prolongé du cuivre.

Remerciements—Nous remercions le Centre National de la Recherche Scientifique et la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique pour leur aide financière. Nous remercions le Dr. Krefit et le Prof. Stork pour la communication de leurs résultats avant publication.⁴

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. Commerçon, M. Bourgain, M. Delauney, J. F. Normant et J. Villieras, *Tetrahedron Letters* 3837 (1975).
- ²A. Commerçon, M. Bourgain, Y. Gendreau, J. F. Normant et J. Villieras, mémoire soumis pour publication.
- ³A. Krefit, *Tetrahedron Letters* 1035 (1977).
- ⁴A. Krefit, Ph.D. Dissertation, Columbia University (1976).
- ⁵H. L. Goering et V. D. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* 24, 7854 (1976).
- ⁶J. Levisalles, M. Rudler-Chauvin et H. Rudler, *J. Organomet. Chem.* 136, 103 (1977).
- ⁷J. K. Kochi et S. Komiya, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7599 (1976).
- ⁸D. Barton et C. A. Brown, *Synthesis* 6, 434 (1974).
- ⁹H. Deshayes et J. F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2854 (1972).