

Expérience en version « microchimie » : addition d'un organocuprate sur une énone

Nicolas Cheymol*, Richard-Emmanuel Eastes*, Michaël Hoff* professeurs agrégés

Summary : *A microscale experience : synthesis in situ of an organocuprate and reaction with an enone*

One of the major reasons for the introduction of microscale experiments is to decrease the quantity of potentially hazardous products and solvents in the laboratory. So we propose an illustration of the advantages with a conjugated addition with lithium dimethylcuprate on cyclohexenone.

Mots clés : *Techniques de la microchimie, organocuprate, addition conjuguée.*

Key-words : *Microchemistry technics, organocuprate, conjugated addition.*

Dans l'article précédent, nous avons annoncé que l'utilisation des techniques de microchimie n'était pas restreinte aux expériences les plus simples ; la manipulation, que nous présentons ci-dessous, en est l'illustration.

Parmi les notions fondamentales qui figurent dans tous les cours de chimie organique de l'enseignement supérieur, la chimie organométallique est une discipline incontournable. Elle permet en effet la mise en œuvre de synthèses très sélectives. Il est donc important de pouvoir l'illustrer expérimentalement. Cependant, les précautions que nécessite l'utilisation des réactifs organométalliques rendent les manipulations souvent délicates. La microchimie permet justement de remédier à cet inconvénient par l'emploi de microquantités de composés souvent très réactifs et parfois toxiques, ce qui minimise les risques encourus lors de leur utilisation. Elle présente, en outre, l'avantage de n'utiliser que peu de matériel spécifique à la microchimie.

Expérience

L'action d'organocuprates sur les énones (composés possédant un groupe carbonyle et une fonction éthylénique en α de celui-ci) conduit de façon régiosélective à un produit d'addition-1,4. L'organocuprate sera ici engendré *in situ*, par une réaction de transmétallation, à partir du méthyllithium et de l'iodure de cuivre (I) (schéma 1) [1]. Étant donnée la grande réactivité de ces composés et leur sensibilité vis-à-vis de l'eau, on travaillera à basse température et sous atmosphère de diazote.

Matériel :

Ballon de 10 mL
Microchandelier

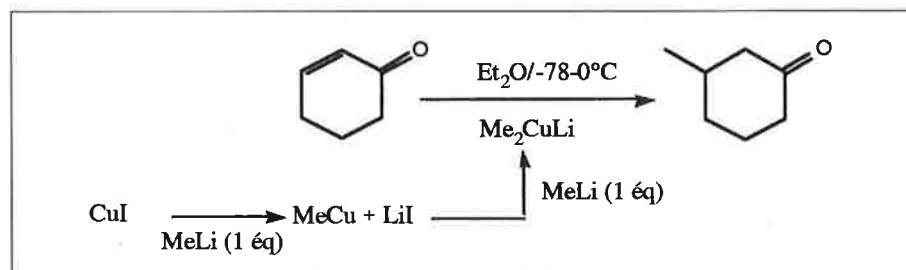


Schéma 1.

Thermomètre
3 seringues en verre (1 mL, 2 mL, 5 mL)
Ballon de baudruche
Barboteur
Agitateur magnétique
Cristallisateur de 50 mL
Fiole de 3 mL
Erlenmeyer de 25 mL
Ampoule à décanter de 60 mL
Décapeur thermique ou « sèche cheveux »

Bouchons en Téflon (ou septum)

Produits :

Iodure de cuivre (I) sec
Éther diéthylique anhydre
Méthyllithium à 2 mol/L
Cyclohexénone
Tampon ammoniacal pH=8
Solution de NaCl saturée
Sulfate de magnésium anhydre
Carboglace
Acétone

* École Normale Supérieure, Département de chimie, 24, rue Lhomond, 75005 Paris.
E-mail : cheymol@roxane.ens.fr

La manipulation du méthyllithium et de l'éther diéthylique est délicate. Il faut éliminer de la paillasse toute source de chaleur et d'ignition. Le méthyllithium s'enflamme spontanément au contact de l'eau. La seringue utilisée pour la manipulation du méthyllithium sera donc lavée à l'acétone. De plus, ce réactif étant sensible à l'air, il est important de le prélever sous atmosphère inerte en utilisant un ballon rempli de diazote.

De plus, les cuivreux sont instables à température ambiante et se décomposent. Il convient donc de les manipuler avec précaution. Toutefois le méthylcuivre ne se décompose que pour des températures supérieures à 0 °C.

Synthèse *in situ* de l'organocuprate

Munir un ballon de 10 mL d'un microchandelier, de deux bouchons en Téflon (ou des septums si vous ne possédez pas le kit de microchimie). Remplir un ballon de baudruche de diazote et l'adapter sur le montage à l'aide d'une aiguille enfoncée dans la capsule en Téflon (ces capsules sont très facilement traversées par les aiguilles). Aménager une sortie vers un barboteur (*figure 1*). Chauffer toute la verrerie au décapeur thermique (ou au sèche cheveux) afin d'éliminer toute trace d'eau. Laisser refroidir le montage sous courant de diazote.

Ajouter rapidement dans le ballon 190 mg (1 mmole) d'iodure de cuivre (I) (placés préalablement 3 heures à

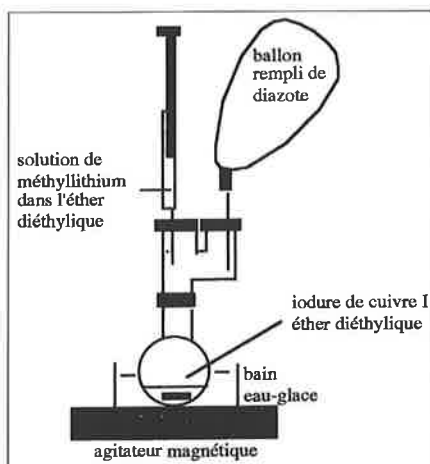


Figure 2 - Addition de l'organolithien sur l'iodure de cuivre (I).

l'étuve) en ouvrant l'un des bouchons. Refermer. A l'aide d'une seringue en verre de 5 mL, introduire 4 mL d'éther diéthylique anhydre. Placer le ballon dans un bain de glace et maintenir une agitation vigoureuse. Ajouter 0,5 mL (1 mmole) de méthyllithium commercial de concentration 2 mol/L dans l'éther diéthylique (si la concentration est plus faible, ajuster les proportions). Le mélange prend une coloration jaunorange et un précipité apparaît. Ajouter à nouveau 0,5 mL (1 mmole) de méthyllithium (*figure 2*). La coloration disparaît et la solution devient limpide. Refroidir alors le mélange à - 78 °C dans un cristalliseur de 50 mL contenant de l'acétone saturée en carboglace.

Addition sur la cyclohexénone

Dans une fiole de 3 mL peser 100 mg (1 mmole) de cyclohexénone, rajouter

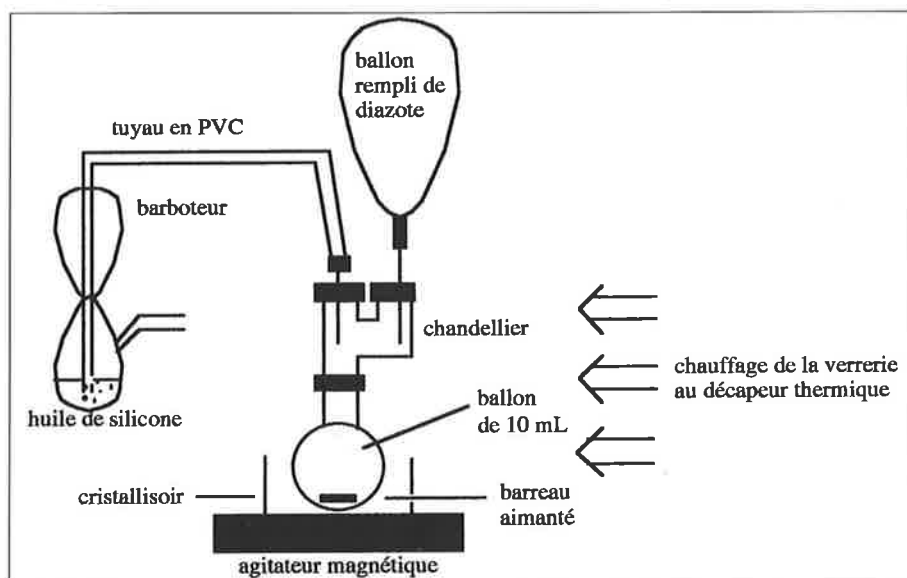


Figure 1 - Réalisation du montage sous atmosphère anhydre.

1 mL d'éther diéthylique anhydre et agiter jusqu'à dissolution. Prélever la solution à l'aide d'une seringue en verre de 2 mL, l'ajouter goutte à goutte au mélange précédent. La solution prend une teinte jaune. Maintenir l'agitation à - 78 °C pendant 15 minutes, puis à 0 °C pendant 45 minutes.

Verser le mélange dans un erlenmeyer de 25 mL contenant 10 mL de tampon ammoniacal de pH = 8 et agiter vigoureusement. Il apparaît deux phases, la phase aqueuse ayant une couleur bleue intense. Verser le tout dans une ampoule à décanter de 60 mL et extraire la phase aqueuse avec trois fois 5 mL d'éther diéthylique. Réunir les phases organiques et les laver avec 5 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre, filtrer et évaporer l'éther à l'évaporateur rotatif. On récupère 80 mg (rendement de 70 %) de produit sous forme d'une huile.

Caractérisation

- **Infrarouge** : 2 955, 2 928, 2 870 cm^{-1} : $\bar{\nu}_{\text{C-H}}$; 1 709 : $\bar{\nu}_{\text{C=O}}$; plus de bande correspondant à la vibration $\bar{\nu}_{\text{C-H}}$.

- **RMN ^1H 200 MHz (dans CDCl_3)** : le signal caractéristique est situé à 0,96 ppm (3H, d, J = 6Hz) ; il prouve que l'addition s'est bien effectuée en position 1-4. Le groupe méthyle apparaît sous forme d'un doublet, par couplage avec les protons porté par l'atome de carbone n° 3. De plus, il n'y a plus de signaux dans la région des protons vinyliques.

- **Chromatographie en phase gazeuse** : (Carbowax x20 M ; $T_{\text{four}} = 130$ °C ; P = 2 bar)

Temps de rétention de la 3-méthylcyclohexanone : 4 minutes ; il n'y a aucun autre pic.

Commentaires

Préparation de l'organocuprate [2]

La formation des organocuprates nécessite l'emploi de solvants anhydres. Ces composés étant très sensibles, il convient de travailler sous atmosphère inerte, par l'emploi de diazote ou d'argon. On chasse l'air conte-

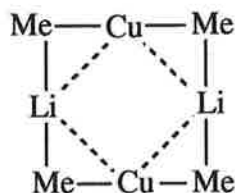
nu dans le ballon par une circulation de diazote, tout en chauffant la verrerie afin d'éliminer les traces d'eau présentes sur les parois.

Les organocuprates étant très réactifs, on travaille de plus à basse température afin de mieux contrôler la réaction, comme c'est souvent le cas en laboratoire de synthèse lorsque l'on manipule des dérivés organométalliques. Dans ces conditions, et pour des temps de réaction courts, la formation des produits s'effectue sous **contrôle cinétique**.

Lors de l'addition d'un équivalent de méthyllithium sur l'iodure de cuivre (I), il se forme l'organocuvreux MeCu de couleur jaune, insoluble dans l'éther diéthylique. L'addition d'un second équivalent de méthyllithium sur le cuivreux conduit à la disparition du précipité et à l'organocuprate Me₂CuLi, soluble de couleur vert d'eau dans l'éther diéthylique.

Structure de l'organocuprate [2, 3]

La structure des organocuprates en solution a été établie par Pearson en 1976. En solution dans l'éther diéthylique, le diméthylcuprate existe sous forme d'un dimère, et forme un complexe plan carré dans lequel chaque groupe méthyle est lié à deux atomes, un de lithium et un de cuivre. Dans cette structure, la liaison carbone-cuivre est très solide tandis que la liaison carbone-lithium est faible.



Addition sur les énones [4]

Sur les composés qui présentent une fonction énone, il est possible de réaliser une addition-1,2 ou 1,4 en sélectionnant le composé organométallique. Avec les organolithiens (R-Li), l'addition se fait en 1,2 alors qu'avec les organocuprates, elle s'effectue en 1,4 (schéma 2).

Pour le justifier, on peut utiliser la théorie de Pearson, qui utilise les notions de dureté et de mollesse relatives des réactifs. On montre facilement que le site 2 est dur alors que le site 4

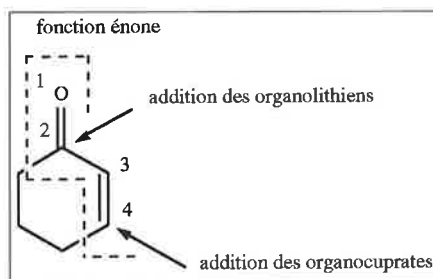


Schéma 2.

est mou. Dans le cas d'un site dur, la charge portée par le site chargé du réactif contrôle la réaction ; plus elle est marquée et localisée, plus la réaction est facile et rapide (on se place bien évidemment dans le cas d'un contrôle cinétique). Dans le cas d'un site mou, la réaction est sous contrôle orbitalaire : pour faciliter la réaction, il faut que la différence d'énergie entre l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HO) du nucléophile et l'orbitale la plus

basse vacante (BV) de l'électrophile soit la plus faible possible, et que les lobes des atomes interagissants soient les plus gros possibles.

Le mécanisme concernant le transfert d'un groupe méthyle du diméthylcuprate sur la position 4 de l'énone n'est pas encore complètement élucidé. En 1976, House proposa un mécanisme conforme aux résultats expérimentaux. Toutefois, il n'a jamais été possible d'observer d'intermédiaires radicalaires. Ce mécanisme débute par un transfert monoélectronique entre le diméthylcuprate et l'énone, pour aboutir à un radical anion (schéma 3).

Il est suivi du couplage entre les deux espèces (schéma 4).

Dans un second temps intervient un transfert intramoléculaire du groupe méthyle de l'organocuprate puis régénération de la cétone (schéma 5).

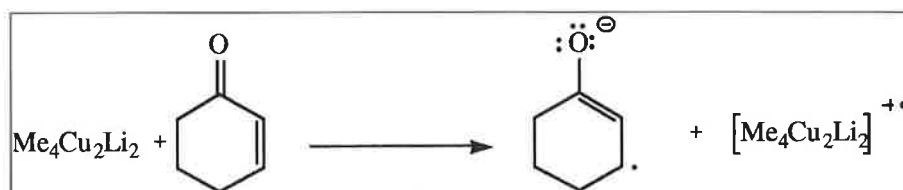


Schéma 3.

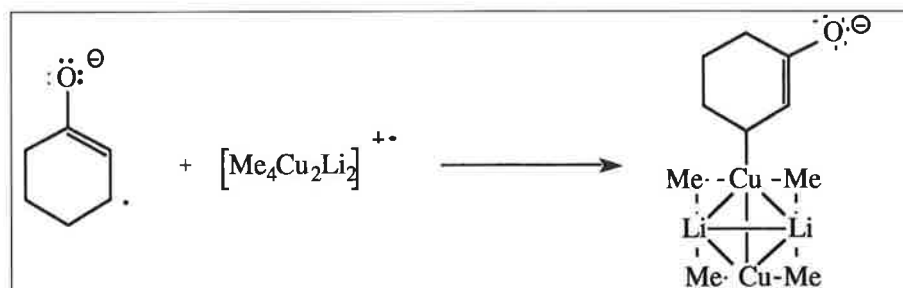


Schéma 4.

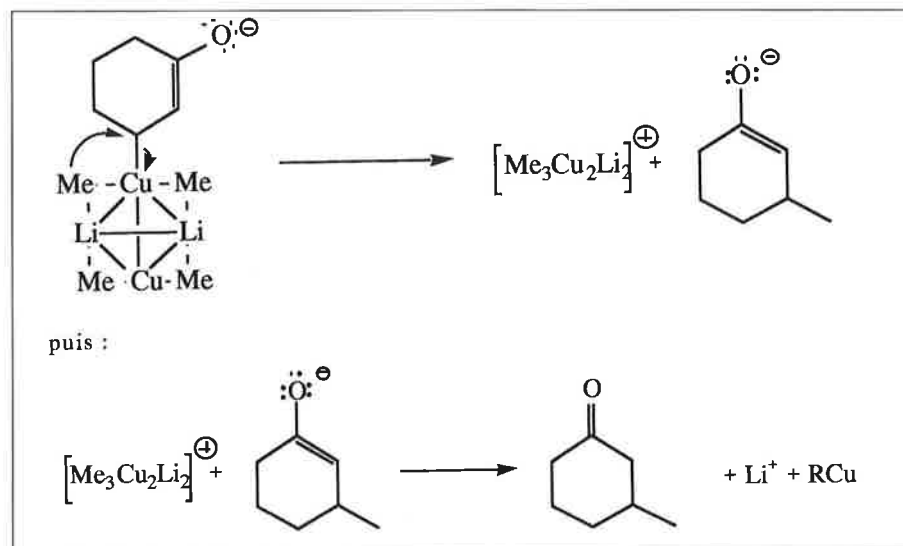


Schéma 5.

Tableau I - Pourcentage d'addition-1,4 en fonction du solvant.

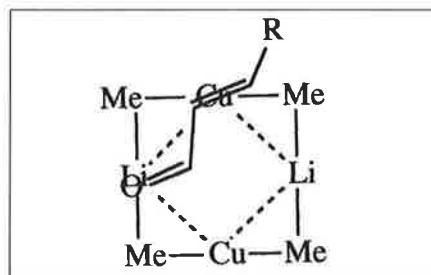
Solvant	Temps de réaction	Pourcentage d'addition-1,4
Ether diéthylique	15 mn	> 95 %
Tétrahydrofurane (THF)	3 h	0 %

Toutefois ce mécanisme semble peu vraisemblable. Ce qui est clairement établi, c'est que l'addition-1,4 dépend énormément du solvant et du cation alcalin (le lithium ici). En effet, en présence d'éther couronne complexant le cation lithium, la réaction d'addition-1,4 n'a plus lieu. De plus, l'emploi d'un solvant peu donneur de doublets d'électrons donne de meilleurs résultats. Le *tableau I* indique le temps de réaction et le pourcentage d'addition-1,4 du diméthylcuprate sur la cyclohexénone en fonction de la basicité de deux solvants.

Il semblerait que l'atome d'oxygène de l'énone chélate l'atome de lithium, et que la liaison éthylénique pointe son orbitale antiliante π^* vers une orbitale d du cuivre. Le *schéma 6* montre la structure de l'ensemble.

En présence d'un solvant fortement donneur de doublets non liants (par exemple le THF), le lithium se chélate

préférentiellement à l'atome d'oxygène du solvant.

*Schéma 6.*

Étape d'élimination du cuivre dans le milieu réactionnel

Afin d'éliminer les traces de cuivre (I) du mélange réactionnel, on lave le milieu par une solution tampon d'ammoniaque et de chlorure d'ammonium. Cela permet la formation du complexe $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{2+}$ de couleur bleue intense, par oxydation du cuivre (I) en cuivre (II) avec le dioxygène de l'air.

Conclusion

L'introduction des dérivés organométalliques en chimie organique a ouvert de larges champs d'applications en synthèse. Ainsi, l'utilisation des organocuprates rend possible certaines substitutions nucléophiles difficiles à réaliser avec d'autres dérivés organométalliques (ouverture des époxydes par exemple).

L'apport de la microchimie pour cette manipulation est incontestable vu les réactifs employés. Elle permet l'introduction de réactions modernes en chimie expérimentale dans les laboratoires d'enseignement sans risques pour les manipulateurs.

Références

- [1] *Organic syntheses*, collective volume VI, 1988, p.666-669.
- [2] Normant J.F., Quelques aspects des dérivés organométalliques en chimie organique, *Bul. Uni. Phys.*, vol. 85, nov. 1991, 738, p.1333-1349.
- [3] Jenkins P.R., *Organometallic reagents in synthesis*, Oxford chemistry primers, Oxford Science publication, 1996.
- [4] Elschenbroich Ch., Salzer A., *Organometallics a concise introduction*, 2nd revised edition, VCH, 1992.