

Originalité de l'oxydation cupro-catalysée du 4-méthoxyphénol. Mécanismes de réaction

Michel Maumy, Patrice Capdevieille

Laboratoire de chimie organique de l'ESPCI, associé au CNRS,
10, rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05, France

(reçu le 28 novembre 1994, accepté le 15 mai 1995)

Summary – A novel copper-catalyzed oxidation of 4-methoxyphenol. A mechanistic study. Dioxygen and cuprous chloride react in acetonitrile and provide an oxidizing μ -oxo dicupric complex which unexpectedly transforms 4-methoxyphenol into the 2,6-disubstituted *para*-benzoquinone **8** via several oxidative steps. Each intermediate product has been isolated and characterized. The novelty and the mechanism of this oxidation are discussed.

μ -oxo dicupric complex / selective oxidation / phenol / diaryl ether / quinone

Introduction

Dans des travaux antérieurs [1-3], nous avons montré que le chlorure cuivreux réagit avec l'oxygène dans l'acétonitrile pour donner naissance à un complexe cuivrique **A** de formule brute $Cu_4Cl_4O_2(CH_3CN)_3$, constitué de motifs μ -oxo dicuivriques : $[Cl-Cu^{II}-O-Cu^{II}-Cl]$. Ce complexe possède de très intéressantes propriétés d'oxydant sélectif des phénols.

Dans l'acétonitrile, il oxyde les phénols selon deux voies différentes en fonction de la valeur adoptée pour le rapport des concentrations $[A]/[\text{phénol}]$. Si ce rapport est faible ($\sim 5 \cdot 10^{-2}$), on observe la duplication oxydante radicalaire classique ; si la valeur du rapport est grande (excès de **A**, $\sim 2,5$) il y a *para* hydroxylation sélective des phénols en hydroquinones puis en *para*-quinones. Les phénols *para* substitués sont transformés en *para* quinols ; nous avons démontré [1] que le OH transféré est un ligand porté par le Cu^{II} .

Dans cet article, nous décrivons l'oxydation du 4-méthoxyphénol par le complexe cuivrique **A**, et nous discutons les raisons du caractère très original de cette oxydation par rapport à celle des autres phénols jusqu'ici étudiés.

Un comportement particulier du 4-méthoxyphénol **1** s'est déjà manifesté lors de son oxydation par un système oxydant *ortho*-sélectif apparenté : $[Cu^0/\text{quantité catalytique de } Cu^{I}Cl/O_2 \text{ dans l'acétonitrile}]$ qui, dans le cas général [4], transforme les phénols en catécholates de Cu^{II} . Dans ces conditions le phénol **1** est transformé (fig 1), avec un excellent rendement [5, 6], en quinone disubstituée **3** après substitution nucléophile *in situ* par un 4-méthoxyphénolate en position 5 de la quinone intermédiaire **2** ; la quinone thermiquement stable **3** a été utilisée comme synthon au cours de la préparation de quinones dissymétriquement substituées [5-9].

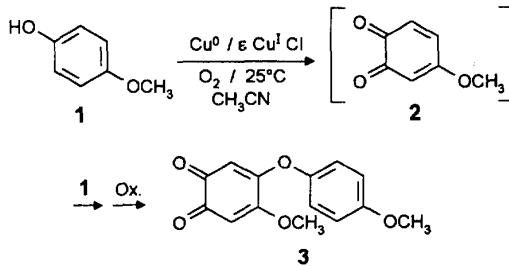


Fig 1

Résultats

Le 4-méthoxyphénol **1**, traité dans l'acétonitrile par un défaut ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mol/mol) de complexe **A**, préalablement préparé par autoxydation du chlorure cuivreux [1], fournit uniquement le diphenol **4** de condensation $C_o - C_o$ (carbone *ortho*-carbone *ortho*), se comportant ainsi comme les autres phénols que nous avons oxydés dans ces conditions. La structure de ce diphenol **4** a été établie grâce à un échantillon authentique préparé selon la littérature [10]. Sous atmosphère inerte, on ne dépasse pas, évidemment, le faible taux de transformation qui correspond à la faible quantité de complexe **A** utilisé, mais le rendement est bon (77%), c'est-à-dire que le diphenol **4** doit subir peu de suroxydation.

En présence d'un excès de complexe cuivrique **A**, on pouvait s'attendre, d'après nos précédents résultats [1], à ce que ce phénol s'oxyde en *para*, avec transfert d'un ligand -OH du Cu^{II} , aboutissant finalement à la *para*-benzoquinone.

En fait, le 4-méthoxyphénol **1**, traité par un excès de complexe **A** (2,5 équivalents), aussi bien sous atmosphère inerte qu'en présence d'oxygène, s'oxyde de

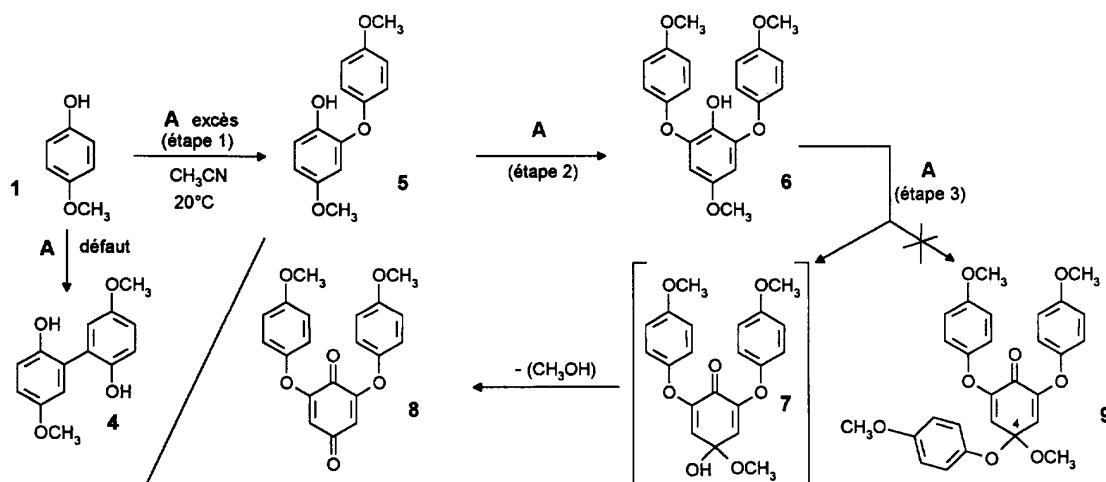


Fig 2

manière inédite, en 75 minutes, à température ambiante, en *para* quinone **8** disubstituée en 2 et 6, avec un rendement de 85%.

Cette transformation est réalisée *in situ* en trois étapes successives dont tous les produits intermédiaires ont pu être isolés par chromatographie, en arrêtant la réaction quand elle atteint 65% d'avancement. La structure de chaque composé a été établie.

Une première oxydation conduit au 2-(4-méthoxyphénoxy)-4-méthoxyphénol **5** (fig 2). Ce phénol a pu être identifié grâce à ses données analytiques et spectrales comparées à celles d'un échantillon authentique [10].

Le phénol monosubstitué **5** est transformé, à son tour, en 2,6-bis(4-méthoxyphénoxy)-4-méthoxyphénol **6**. Les positions 2 et 6 des substituants *para*-méthoxyphénoxy ont été attribuées essentiellement grâce à la structure du composé quinonique **8** que ce phénol fournit après oxydation dans l'étape suivante. En effet, le phénol **6** est oxydé, un peu plus lentement encore que dans les deux précédentes étapes, en *para* benzoquinone 2,6-disubstituée **8**.

Les positions en 2 et 6 des substituants de cette *para*-benzoquinone ont été déterminées (et distinguées des possibles disubstitutions en 2, 3 ou en 2, 5) d'une part par la spectroscopie IR : présence (à 1696 et 1645 cm⁻¹), en solution chloroformique, des bandes d'absorption caractéristiques d'une quinone disubstituée en 2 et 6 par des groupes éthers [11], et d'autre part en RMN ¹³C où deux carbonyles distincts à 176,39 et 186,84 ppm sont détectés, confirmant ainsi la dissymétrie de la structure quant à ces carbonyles.

Nous avons vérifié qu'en reportant dans les conditions de la réaction chacun des composés intermédiaires phénoliques **5** et **6** préalablement séparés, il se formait bien, dans chaque cas, le composé suivant dans la chaîne d'oxydation de la figure 2, pour aboutir finalement à la quinone **8**.

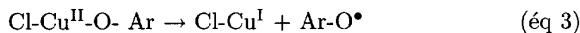
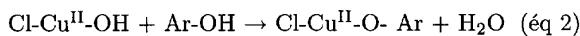
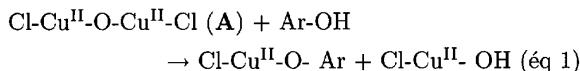
Il faut également souligner que le composé d'oxydation **4** résultant d'une condensation C_o-C_o de deux phénols **1**, qui est le seul composé obtenu en présence d'un défaut de complexe oxydant, n'est décelé, dans ces conditions, qu'à l'état de traces (moins de 1%).

Discussion

La structure des produits d'oxydation du 4-méthoxyphénol par le complexe cuivrique **A** dépend de la concentration de ce complexe, ce qui implique évidemment que le mécanisme d'oxydation soit différent à forte ou à faible concentration.

Pour une faible valeur (environ 2,5 · 10⁻²) du rapport des concentrations [A]/[phénol], il n'y a pas de différence entre l'oxydation du 4-méthoxyphénol et celle d'autres phénols généralement moins oxydables : on observe la formation du diphénol **4** (par couplage carbone *ortho*-carbone *ortho*) ; on avait démontré [1] que des radicaux libres phénoxy se formaient dans ces conditions et que vraisemblablement les déhydrodimères apparaissaient par doublement de deux radicaux phénoxy selon un mécanisme de type FR1 défini dans la littérature [12].

Le complexe basique **A** doit réagir entièrement avec le phénol en excès selon les équations 1 et 2



Seul le radical libre 4-méthoxyphénoxy issu de la coupure homolytique du phénolate cuivrique doit pouvoir se former dans ces conditions selon l'équation 3 ; en effet, selon la littérature [13], le potentiel redox du couple [4-méthoxyphénol/radical 4-méthoxyphénoxy], dans l'acétонitrile, est de 0,403 V par rapport à l'électrode saturée au calomel (ESC). Il est très proche du potentiel redox de la solution diluée de **A** pour lequel, nous avons mesuré, à courant nul, sur électrode de platine, à 23°C, une valeur de 0,450 V *vs* ESC. Cette valeur est suffisante pour réaliser l'oxydation monoélectronique du phénol en radical libre.

Il faut remarquer que, contrairement aux conditions où le complexe **A** est utilisé en excès (voir ci-dessous).

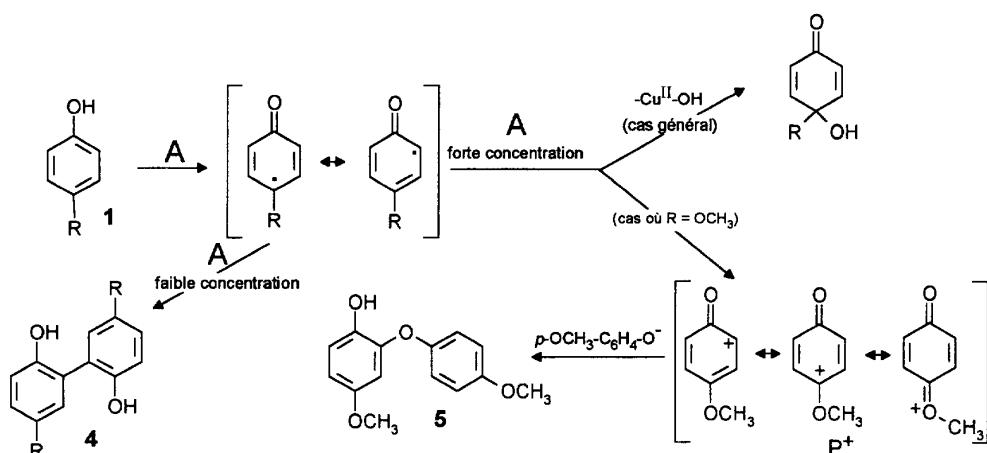


Fig 3

il ne peut y avoir transfert du ligand OH sur le radical phénoxy car l'espèce Cl-Cu^{II}-OH doit avoir réagi entièrement avec le phénol selon l'équation 2.

La seule évolution possible des radicaux phénoxy sera le doublement, donc la formation du déhydrodimère 4.

A forte concentration de A (la solution est saturée en A), c'est-à-dire pour une valeur cent fois plus élevée du rapport des concentrations : [A]/[phénol] = 2,5, la solution est beaucoup plus oxydante : on y mesure effectivement, sur électrode de platine, à courant nul, un potentiel redox de 0,537 V *vs* ESC. Le 4-méthoxyphénol doit d'abord réagir entièrement avec le complexe basique A en excès selon l'équation 1. Il est vraisemblable que les radicaux phénoxy formés (équation 3) sont rapidement oxydés dans ces conditions en ions 4-méthoxy phénoxonium (P⁺, figure 3). Le fait que le diphénol 4 issu des radicaux phénoxy ne soit plus décelé ici qu'à l'état de trace (< 1%) montre l'efficacité de l'oxydation monoélectronique de ces radicaux.

Des expériences électrochimiques [14-16] ont démontré l'existence de cations phénoxonium lors de l'oxydation anodique de phénols, selon deux transferts monoélectroniques successifs, suivis d'une addition d'espèces nucléophiles [16, 17] présentes (H₂O, MeOH, AcO⁻, Cl⁻). Le 4-méthoxyphénol lui-même a été oxydé électrochimiquement [18, 19] dans l'eau ou dans le méthanol pour donner respectivement la *para*-benzoquinone ou la 4,4-diméthoxy cyclohexa-2,5-diène.

Dans les expériences où un excès de A est utilisé, tout le phénol étant salifié sous forme de phénolate de Cu^{II} (Ar-O-Cu^{II}- ou Ar-O⁻-Cu⁺⁺), il est alors très envisageable que les ions phénoxonium donnent avec ces phénolates des couplages hétérolytiques (de type FR3) [12]. Il n'est pas surprenant d'observer, conformément à la théorie HSAB [20], que, parmi les deux ligands basiques du cuivre : le 4-méthoxyphénolate et l'hydroxy (HO⁻), seul le premier cité, composé basique le plus mou, réagisse avec un ion phénoxonium classable dans la catégorie des acides mous.

Signalons que les couplages oxydants de type C_o-O (carbone *ortho*-oxygène), observés dans les étapes d'oxydation 1 et 2 de la figure 2, sont tout à fait comparables à ceux qui ont déjà été décrits dans la littérature [21, 22] (en particulier au cours de la synthèse du libocédrol [21]) quand on effectue le couplage oxydant de *para*-méthoxy phénols substitués qui conservent un site libre en *ortho*, au moyen de fortes concentrations d'ion ferricyanure.

Par contre, dans le cas général des phénols moins oxydables que le 4-méthoxyphénol, en présence d'un excès de A, il est vraisemblable que ceux-ci s'oxydent avec le transfert d'un ligand hydroxy du cuivre sur la position *para* du phénol [1] (partie supérieure de la figure 3), car le potentiel de la solution initiale (0,537 V *vs* ESC) est, dans ces cas là, insuffisant pour permettre l'oxydation des radicaux en ions phénoxonium. La réaction observée est le résultat du transfert d'un hydroxyle OH de Cl-Cu^{II}-OH sur le radical libre phénoxy. En effet, il s'est formé (équation 1) un équivalent de Cl-Cu^{II}-OH par rapport à Cl-Cu^{II}-O-Ar et la réaction de l'équation 2 est ici impossible à cause du fort défaut en phénol. Cette voie mécanistique est totalement absente de l'oxydation du 4-méthoxyphénol puisqu'on ne détecte pas de *para*-benzoquinone dans le produit de réaction.

Les raisonnements précédents sont bien évidemment valables pour les deux étapes successives d'oxydation 1 et 2 de la figure 2 où sont observées des condensations C_o-O.

Dans la troisième étape de la figure 2 (passage du phénol disubstitué 6 à la quinone 8) on se trouve ramené au cas de l'oxydation d'un phénol substitué sur les deux positions *ortho*, qui procède vraisemblablement via l'hémicétal 7, évidemment instable, issu de la réaction de *para*-hydroxylation. Nous avons déjà décrit plusieurs exemples [1] d'oxydations de ce type, telle que celle du 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphénol qui est transformé, dans ces conditions, en 2,6-di-*tert*-butyl-1,4-benzoquinone (85%). Dans cette hydroxylation d'un phénol très oxydable, on ne peut évidemment pas distinguer entre le mécanisme radicalaire (formation du

radical phénoxyle puis transfert de HO) et le mécanisme ionique (formation de l'ion phénoxonium et attaque du nucléophile HO⁻ en position *para* comme dans les expériences électrochimiques [17]) car les deux voies donnent le même hémicétal 7. Il semble que le mécanisme ionique soit tout de même plus vraisemblable que le mécanisme radicalaire étant donnée la grande oxydabilité du phénol 6 et probablement aussi la grande oxydabilité de son radical phénoxyle, substitué par trois groupes électro-donneurs. On constate l'absence totale du composé 9 (schéma 2), pouvant être issu soit d'une réaction radicalaire soit d'une réaction ionique, car ce type de cyclohexadiénone encombrée est connu [23] pour être en équilibre avec les radicaux phénoxyle issus de la coupure homolytique de sa liaison C₄-O-phényle. L'équilibre serait donc complètement déplacé vers la fixation concurrente et irréversible du ligand OH, c'est-à-dire vers la quinone 8.

Partie expérimentale

Les réactifs utilisés sont de qualité commerciale. L'acétonitrile est distillé deux fois sur P₂O₅ et conservé sur tamis moléculaire 3 Å. La silice utilisée est une silice Merck 60. Les points de fusion sont pris sur banc Kofler. Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Cary 15. Les spectres IR sont enregistrés sur un spectrophotomètre Nicolet 205 FT-IR. Les spectres de masse ont été déterminés sur un spectrographe MS 30 AET sous 70 eV. Les spectres RMN ¹H sont obtenus avec un spectromètre Varian EM-390 (90 MHz). Les spectres RMN ¹³C sont obtenus avec les spectromètres Varian FT-80A et Bruker AM-250. Les formules brutes indiquées pour les produits nouveaux correspondent à des analyses centésimales satisfaisantes pour C, H, O ± 0,4%.

Oxydation partielle du 4-méthoxyphénol 1 par un excès de complexe A, isolement des intermédiaires

On agite pendant 40 min sous azote, à 20°C (l'oxydation est complète en 75 min) une solution de 1 g de 4-méthoxyphénol (F = 57°C) et de 2,5 équiv de complexe oxydant A (ou 5 équiv de Cu^{II}) préalablement préparé à partir de 4 g (5 équiv) de chlorure cuivreux [1] dans 100 mL d'acétonitrile sec. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris par un mélange éther/acétate d'éthyle (75/25) et filtré. On séche sur MgSO₄ puis évapore les solvants; l'huile rouge brute est chromatographiée sur colonne de gel de silice en éluant au mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20). On isole successivement :

• 4-Méthoxy 2-(4-méthoxyphénoxy)phénol 5

0,110 g (11%), cristaux incolores, F = 30°C (pentane).

UV (éther) λ_{max} (nm) (ϵ) : 288 (3 980).

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3 410, 2 820, 1 600.

RMN ¹H, δ (CDCl₃/TMS) : 3,63 (3H, s, OCH₃), 3,73 (3H, s, OCH₃), 5,4 (1H, s, OH), 6,3-7,05 (7H, m).

Masse : M⁺ 246; R_F = 0,65 (gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20).

Ce composé possède des caractéristiques identiques à un échantillon authentique préparé selon la référence [10] : spectres IR, UV et RMN ¹H superposables, R_F de même valeur dans plusieurs systèmes élutants, points de fusion et point de fusion en mélange identiques.

• 4-Méthoxy-2,6 bis (4-méthoxyphénoxy) phénol 6
0,380 g (37%), cristaux incolores, F = 126°C (éther/pentane). Anal C₂₁H₂₀O₆, calc % : C 68,47; H 5,47; Tr % : C 68,50; H 5,43.

UV (éther) λ_{max} (nm) (ϵ) : 287 (10.080).

IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 3 380 (fin), 1 600.

RMN ¹H, δ (CDCl₃/TMS) : 3,50 (3H, s, OCH₃ en 4), 3,70 (6H, s, 2 OCH₃ des noyaux latéraux), 5,6 (1H, s, OH), 6,15 (2H, s, H en 3 et 5), 6,9 (8H, m).

Masse : M⁺ 368 (100%); R_F = 0,45 (gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20).

On prépare classiquement un benzoate dérivé de ce phénol : F = 104-105°C (éther-pentane).

• 2,6-Bis (4-méthoxyphénoxy) 1,4-benzoquinone 8
0,15 g (9%), cristaux rouge-orange, F = 152°C (acétate d'éthyle/pentane).

Anal C₂₀H₁₆O₆, calc % : C 68,18; H 4,58; Tr % C 68,12; H 4,60.

IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 1 705, 1 645, 1 610, 1 590, en solution dans CHCl₃, ν (cm⁻¹) : 1 696, 1 645.

RMN ¹H, δ (CDCl₃/TMS) : 3,83 (6H, s, 2 OCH₃), 5,65 (2H, s, H en 3 et 5), 7,0 (8H, m, aromatiques).

RMN ¹³C, δ (CDCl₃/TMS) : 55,63 (C de OCH₃), 110,38; 121,80; 145,97; 157,82; 157,97, 176,39 (carbonyle en 1); 186,84 (carbonyle en 4).

Masse, M⁺ 352; R_F = 0,35 (gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20).

Note 1 : Après la soumission de cet article, cette quinone 8 a été décrite pour la première fois par réaction du magnésien du 4-méthoxyphénol sur la 2,6-diméthoxy-1,4-benzoquinone (rendement : 13%) [24]. Les constantes indiquées (F et RMN ¹H) sont en accord avec celles décrites ci-dessus.

Note 2 : En seconde position dans l'ordre d'élution des composés (R_F = 0,55), on récupère 0,340 g de 4-méthoxyphénol (34%).

Note 3 : Cette quinone est isolée avec un rendement de 85% après réaction complète (75 min).

Oxydation du 4-méthoxyphénol par un défaut de complexe A

On agite pendant 2 h sous azote, à 20°C une solution de 1 g de 4-méthoxyphénol et de 2,5 · 10⁻² équiv de complexe oxydant A (ou 5 · 10⁻² équiv de Cu^{II}) préalablement préparé à partir de 0,040 g de chlorure cuivreux [1] dans 100 mL d'acétonitrile sec. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris par un mélange éther/acétate d'éthyle (75/25) et filtré. On séche sur MgSO₄ puis évapore les solvants. En chromatographie sur couche mince, à côté du phénol 1 on ne décale pratiquement qu'un composé. L'huile brute est chromatographiée sur colonne de gel de silice en éluant au mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20). On récupère 0,95 g (95%) de 4-méthoxyphénol et isole 0,019 g (77% par rapport au cuivre) de diphenol 4, F = 125-126°C, identifié grâce à un échantillon préparé selon la littérature [10].

Références et notes

- Capdevielle P, Maumy M, *Tetrahedron Lett* (1983) 24, 5611
- Capdevielle P, Maumy M, *l'Actualité Chimique* (avril 1986) 5-11
- Maumy M, Capdevielle P, Dostert P, Langlois M, *Brevet français* (1981), Delalande SA, n°2.516.505
- Capdevielle P, Maumy M, *Tetrahedron Lett* (1982) 1577

- 5 Reinaud O, Capdevielle P, Maumy M, *Tetrahedron Lett* (1985) 26, 3993
- 6 Reinaud O, Capdevielle P, Maumy M, *Synthesis* (1987) 790
- 7 Reinaud O, Capdevielle P, Maumy M, *Tetrahedron Lett* (1987) 28, 4675
- 8 Reinaud O, Capdevielle P, Maumy M, *Tetrahedron* (1987) 43, 4167
- 9 Reinaud O, Capdevielle P, Maumy M, *Synthesis* (1988) 293
- 10 Johnston KM, Jacobson RE, Williams GH, *J Chem Soc (C)*, (1969) 1424
- 11 Kikot' BS, Matveeva AA, Martynov VS, Makarova AN, Berlin AY, *Zh Obshch Khim* (1968) 38, 919
- 12 Mc Donald PM, Hamilton GA, in *Oxidation in Organic Chemistry*, part B; Trahanowsky WS Ed, Academic, New York, 1973, p 97
- 13 Suatoni JC, Snyder RE, Clarck RO, *Anal Chem* (1961) 33, 1894
- 14 Vermillion Jr FJ, Pearl IA, *J Electrochem Soc* (1964) 11, 1392
- 15 Chambers CA, Chambers JQ, *J Am Chem Soc* (1966) 88, 2922
- 16 Steuber FW, Dimroth K, *Chem Ber* (1966) 99, 258
- 17 Ronlan A, Parker VD, *J Chem Soc (C)* (1971) 3214
- 18 Papouchado L, Bacon J, Adams RN, *J Electroanal Chem* (1970) 24, 1
- 19 Hawley D, Adams RN, *J Electroanal Chem* (1964) 8, 163
- 20 March J, in *Advanced Organic Chemistry* (1992) 260, 4ème ed, Wiley, et références citées
- 21 Zavarin E, Anderson AB, *J Org Chem* (1955) 20, 788 et (1957) 22, 1122
- 22 Müller E, Kaufmann H, Riecker A, *Annalen* (1964) 671, 61
- 23 Williams DJ, Kreilick R, *J Am Chem Soc* (1968) 90, 2775 et références citées
- 24 Matsuo K, Shiraki R, Okubo M, *J Phys Org Chem* (1994) 7, 567