

## ACTION DES HOMOCUPRATES SUR LES CETONES $\alpha,\alpha'$ -DIBROMEES. UNE NOUVELLE METHODE DE SYNTHESE DE CETONES ENCOMBREES

C. LION et J.-E. DUBOIS\*

Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université de Paris VII, associé au C.N.R.S., 1, rue Guy de la Brosse, 75005-Paris, France

(Received in France 4 October 1974; Received in the UK for publication 30 November 1974)

**Résumé**—L'action des homocuprates d'alcoyllithium sur les cétones  $\alpha,\alpha'$ -dibromées ouvre la voie à la monoalcoylation après hydrolyse de l'intermédiaire réactionnel. Ce dernier mis en réaction avec un excès d'halogénure d'alcoyle, permet également la dialcoylation des cétones. Quatre types d'alcoylation (méthylation, éthylation, isopropylation et tertiobutylation) sur cinq cétones symétriques  $\alpha,\alpha'$ -dibromées ont été effectuées. On constate que la monoalcoylation donne de bons rendements en cétones secondaire/primaire et tertiaire/secondaire à partir de cétones diprimaires et dissecondaires alors que la dialcoylation conduit aux cétones dissecondaires et ditertiaires. L'introduction de deux groupes tertiaires dans la même structure carbonée est néanmoins impossible.

**Abstract**—The reaction between alkyllithium homocuprates and  $\alpha,\alpha'$ -dibromoketones permits the monoalkylation of ketones after hydrolysis of the reaction intermediate: the latter reacts with an excess of alkyl halide and gives the dialkylated product. Four alkylation reactions (methylation, ethylation, isopropylation and t-butylation) of  $\alpha,\alpha'$ -dibromoketones have been studied. While monoalkylation leads to secondary/primary and tertiary/secondary ketones from bis-primary and bis-secondary structures, dialkylation permits the synthesis of bis-secondary and bis-tertiary ketones. The introduction of two tertiary groups in the same structure is nevertheless impossible.

Lors des premiers résultats de la condensation des homocuprates d'alcoyllithium sur les cétones  $\alpha$ -bromées, nous avons envisagé une extension de l'alcoylation permettant d'introduire deux groupes alcoyle dans une même opération sur les cétones  $\alpha,\alpha'$ -dihalogénées. Dans une note préliminaire,<sup>1a</sup> nous avons présenté dans cet esprit, la synthèse de la tétra-isopropyl-acétone à partir de la diisobutylcétone  $\alpha,\alpha'$ -dibromée. Cette dialcoylation ouvre une voie de synthèse de cétones dissecondaires de trace 2jkl et 2'j'k'l'<sup>2,3</sup> à partir des cétones diprimaires de trace l'jkl et l'j'k'l' via la cétone  $\alpha,\alpha'$ -dibromée. L'obtention de cétones ditertiaires de trace 3jkl et 3'j'k'l' à partir des cétones dissecondaires de trace 2jkl et 2'j'k'l' doit également être possible par cette méthode.

Peu après notre première note,<sup>1a</sup> Posner *et al.*<sup>4</sup> ont repris cette analyse sur des cétones  $\alpha,\alpha'$ -dihalogénées de structure plus simple. Ces auteurs ont étudié l'action des homocuprates d'alcoyllithium<sup>4</sup> mais surtout des hétérocuprates d'alcoyllithium<sup>5</sup> sur ces modèles; ils ont montré que suivant les conditions, la mono- ou la dialcoylation est possible.

Dans ce mémoire, nous exposons les différents aspects des synthèses utilisant les cétones  $\alpha,\alpha'$ -dibromées et les homocuprates d'alcoyllithium en vue de préparer les cétones mono- ou dialcoylées. Les structures symétriques envisagées sont assez encombrées et de ce fait permettent de comparer les difficultés d'introduction des groupes méthyle, éthyle mais surtout isopropyle et tertiobutyle dans des environnements substitués.

### Synthèse des cétones et des composés $\alpha,\alpha'$ -dibromés de départ

Désirant préparer des cétones dans le premier environnement<sup>2</sup> et afin d'éviter les problèmes dans l'orientation de la bromuration, nous avons choisi des structures symétriques diprimaires [diéthylcétone 1, di-n-propylcétone 2, diisobutylcétone 3, di-n-pentylcétone 4]

ainsi qu'une structure dissecondaire [di-isopropylcétone 5].<sup>6</sup>

L'addition de deux équivalents de brome aux cétones ci-dessus dans l'acide acétique aqueux ou l'éther<sup>7</sup> fournit les cétones  $\alpha,\alpha'$ -dibromées avec des rendements variant de 75 à 90 pour cent.

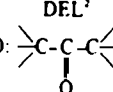
### Action des homocuprates de lithium sur les cétones $\alpha,\alpha'$ -dibromées

Les homocuprates de lithium ont été préparés par action de deux équivalents d'organolithien sur un équivalent d'iodure de cuivre<sup>8</sup> dans l'éther à 0° pour le méthyl- et l'éthyl-lithium<sup>9</sup> et à -78° pour l'isopropyl- et le tertiobutyl-lithium.<sup>10</sup> A la solution on ajoute 0.4 équivalent d' $\alpha,\alpha'$ -dibromocétone et après 3-5 heures d'agitation additionne un halogénure d'alcoyle deux heures avant hydrolyse. Les résultats de nos expériences se trouvent dans le Tableau 1.

Les résultats montrent que l'on obtient généralement les deux cétones résultant de la mono- et de la dialcoylation. La substitution de l'un des deux bromes de la cétone dibromée, avec réduction du second, conduit aux cétones monoalcoylées correspondantes, mais la formation de ces composés est défavorisée par la présence d'un halogénure d'alcoyle avant hydrolyse du mélange réactionnel (expériences 9, 12, 13). Par contre, la présence d'un halogénure d'alcoyle est indispensable à la réaction de dialcoylation. Si la diméthylation (expériences 1, 4, 6, 10) et la diéthylation (expériences 2, 11) ou la monométhylation et la monoéthylation (expérience 5) sont aisées, la diisopropylation (expériences 3, 7) est plus difficile alors que la ditertiobutylation est impossible.

Le domaine ouvert par cette réaction couvre la synthèse de cétones secondaires/primaires et tertiaires/secondaires par monoalcoylation des composés  $\alpha,\alpha'$ -dibromés de cétones diprimaires ou dissecondaires. Par cette réaction on peut aussi obtenir des cétones

Tableau 1. Alcoylation des  $\alpha,\alpha'$ -dibromocétones par  $R^*CuLi$  suivie d'addition de  $R^*X$ 

Expé- riences	Cétone dibromées de	$R^*CuLi$ $R^*=$	Produits	Rende- ment* (%)	DEL <sup>2</sup> FO: 
1	$CH_3CH_2COCH_2CH_3$ 1	Me	$\begin{cases} iPrCOEt \\ iPrCOiPr \end{cases}$	22 48	FO(2000)(1000) FO(2000)(2000)
2		Et	$\begin{cases} sBuCOsBu \\ sBuCOEt \end{cases}$	60 25	FO(2100)(2100) FO(2100)(1000)
3		<i>i</i> Pr	$\begin{cases} Me \diagup CHCOEt \\ iPr \diagdown \\ Me \diagup CHCOCH \diagdown Me \\ iPr \diagdown \end{cases}$	86 8	FO(2110)(1000) FO(2110)(2110)
4	$CH_3CH_2CH_2COCH_2CH_2CH_3$ 2	Me	$sBuCOsBu$	87	FO(2100)(2100)
5		Et <sup>b</sup>	$\begin{cases} Et_2CHCO_nPr \\ Et_2CHCOsBu \end{cases}$	19 74	FO(2200)(1100) FO(2200)(2100)
6	$iPr-CH_2-CO-CH_2-iPr$ 3	Me	$\begin{cases} iPr \diagup CHCOiBu \\ Me \diagdown \\ iPr \diagup CHCOCH \diagdown iPr \\ Me \diagdown \end{cases}$	76 16	FO(2110)(1100) FO(2110)(2110)
7		<i>i</i> Pr	$\begin{cases} iPr_2CHCOiBu \\ iPr_2CHCOCHiPr \end{cases}$	78 12	FO(2220)(1110) FO(2220)(1110)
8		<i>t</i> Bu	$\begin{cases} tBu \diagup CHCOiBu \\ iPr \diagdown \end{cases}$	60	FO(2221)(1110)
9	$tBuCH_2COCH_2tBu$ 4	Me <sup>c</sup>	$\begin{cases} tBu \diagup CHCOCHDtBu \\ Me \diagdown \end{cases}$	85	FO(2111)(1111)
10		Me	$\begin{cases} tBu \diagup CHCOCH \diagdown tBu \\ Me \diagdown \end{cases}$	80	FO(2111)(2111)
11		Et	$\begin{cases} tBu \diagup CHCOCH_2tBu \\ Et \diagdown \\ tBu \diagup CHCOCH \diagdown tBu \\ Et \diagdown \end{cases}$	42 18	FO(2211)(1111) FO(2211)(2211)
12		<i>t</i> Bu <sup>c</sup>	$tBu_2CHCOCHDtBu$	50	FO(2222)(1111)
13	$\begin{matrix} Me & & Me \\ & \diagdown & / \\ & CH-CO-CH \\ & / & \diagdown \\ Me & & Me \end{matrix}$ 5	Me <sup>c</sup>	$tBuCOCdMe_2$	87	FO(3000)(2000)
14		<i>i</i> Pr	$\begin{cases} iPrMe_2CCOIPr \\ iPrMe_2CCOCMe_2iPr \end{cases}$	29 11	FO(3110)(2000) FO(3110)(3110)

\*Rendements de cétones à partir des résultats de l'analyse CPG des mélanges obtenus. Aucune recherche d'optimisation de la réaction n'a été effectuée dans cet article.

<sup>b</sup> $R^*X$  est dans ce cas MeI.

<sup>c</sup>Hydrolyse par  $D_2O$  sans addition au préalable de  $R^*X$  au mélange réactionnel.

dissecondaires ou ditertiaires par dialcoylation des cétones  $\alpha,\alpha'$ -dibromées diprimaires ou dissecondaires.

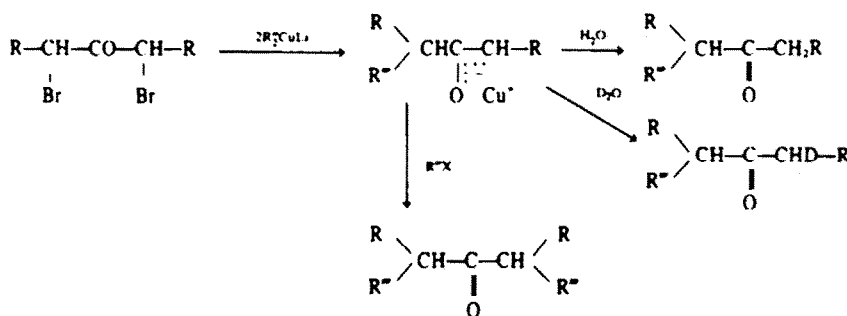
### Stratégie de synthèse et rentabilité de la méthode

Il existe généralement deux voies de synthèse possible pour obtenir une même cétone disubstituée (expériences 2, 4 et 3, 6). Le Tableau 1 montre qu'il est préférable de diméthyliser l' $\alpha,\alpha'$ -dibromocétone dérivé de 2 (expérience 4) plutôt que de diétyler le composé dibromé dérivé de la cétone 1 (expérience 2). De même, la diméthylation de 3 (expérience 6) sera préférable à la diisopropylation de 1 (expérience 3). En général, la diméthylation est la réaction la plus aisée (Rdt  $\approx$  90%); si la diéthylation se fait aussi très facilement (Rdt  $\approx$  80%), la diisopropylation est beaucoup plus délicate (Rdt  $\approx$  10%).

L'action des homocuprates de lithium sur les  $\alpha,\alpha'$ -dibromocétones offre une nouvelle méthode de synthèse de cétones secondaires/primaires à partir de cétones diprimaires. Comparée à l'alcoylation des  $\alpha$ -bromocétones précédemment étudiée,<sup>1</sup> cette méthode donne accès aux mêmes produits de la réaction (expériences 6, 7, 8, 12) avec des rendements bien meilleurs et semble donc préférable.

Cette réaction permet également la synthèse de cétones dissecondaires. Ces cétones sont difficiles à préparer par d'autres méthodes.<sup>1</sup> Comparée à la condensation d'un organomagnésien sur un chlorure d'acide en présence de sel de cuivre ( $D_{12}$ )<sup>4</sup>, l'action des homocuprates d'alcoyllithium sur les cétones  $\alpha,\alpha'$ -dibromées nécessitent moins d'étapes intermédiaires et fournit un rendement global supérieur.

L'introduction d'un deutérium en  $\alpha'$  de la cétone (expériences 9, 12, 13) ainsi que l'obtention de cétone dialcoylée par addition d'un halogénure d'alcoyle, suggèrent l'existence d'un énolate de cuivre dans l'étape intermédiaire.<sup>1</sup> Posner et Sterling,<sup>4</sup> en étudiant la réaction entre les homocuprates et les cétones dibromées, ont envisagé un intermédiaire de ce type.<sup>12</sup> Nos résultats expérimentaux sont en excellent accord avec cette hypothèse.



En conclusion, on dispose par l'action des homocuprates de lithium sur les cétones  $\alpha,\alpha'$ -dibromées d'une excellente méthode de mono- ou de dialcoylation de cétones. Comparées à d'autres voies d'accès aux cétones encombrées, cette méthode est très efficace. Dans l'état actuel de nos travaux, elle semble limitée par les

difficultés d'accès aux dibromocétones très encombrées et par l'impossibilité d'introduire deux groupes tertiobutyle dans une même structure.

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### Généralités

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A60, les spectres IR sur un appareil Perkin Elmer 225. Les mentions (IR), (RMN) indiquent que les spectres ont été enregistrés, qu'ils sont compatibles avec la structure proposée et qu'ils ne présentent pas d'intérêt.

**Dibromo-2,4 pentanone-3.** On suit le mode opératoire de Doerr et Skell.<sup>13</sup> A une solution de 13.2 ml (0.125 mole) de pentanone-3 dans 12 ml d'acide acétique et 12 ml d'eau, on ajoute, en agitant fortement, 13.7 ml (0.25 mole) de brome. Après décoloration, l'extraction conduit à 21.75 g (0.095 mole) de dibromo-2,4 pentanone-3. Eb: 115-118°/45 mm Rdt. 75% (IR), (RMN) Litt.<sup>14</sup> 67-82°/10 mm.

**Dibromo-3,5 heptanone-4.** On opère comme ci-dessus. 14.2 g (0.125 mole) d'heptanone-4 et 13.7 ml (0.25 mole) de brome fournissent 27.2 g (0.10 mole) de dibromocétone. Eb: 118-121°/25 mm Rdt. 80% (IR) (RMN) litt.<sup>15</sup> Eb 100-101°/17 mm.

**Dibromo-3,5 diméthyl-2,6 heptanone-4.** On opère comme ci-dessus. 18.5 g (0.125 mole) de diméthyl-2,6 heptanone-4 et 13.7 ml de brome (0.25 mole) donnent 34 g (0.106 mole) de dibromocétone. Eb: 145-147°/28 mm Rdt. 80% (IR) (RMN).

**Dibromo-3,5 tétraméthyl-2,2,6,6 heptanone-4.** On suit le mode opératoire de Colonge et Grevet.<sup>16</sup> A une solution de 8.5 g (0.050 mole) de diétopentylcétone (tétraméthyl-2,2,6,6 heptanone-4)<sup>17</sup> dans 50 ml d'éther, on ajoute 5.2 ml (0.10 mole) de brome en agitant fortement. Après décoloration, on isole 14.7 g ((0.045 mole) de cétone dibromée. F: 69-70° Rdt. 90% (RMN). litt.<sup>18</sup> F: 70-71°.

**Dibromo-2,4 diméthyl-2,4 pentanone-3.** De la même manière que ci-dessus, 14.2 g (0.125 mole) de diméthyl-2,5 pentanone-3 et 13.7 ml (0.250 mole) de brome fournissent 26.5 g (0.0975 mole) de dibromocétone. Eb: 99-102°/22 mm Rdt. 78% (IR) (RMN). litt.<sup>19</sup> 87-89°/10 mm.

#### Alcoylation des $\alpha,\alpha'$ -dibromocétones

Les méthyl- et éthyllithium ont été préparés dans l'éther, les isopropyl- et tertiobutyllithium dans le pentane. 40 mmoles d'organolithien sont ajoutés à 20 moles de CuI pur dans 10 ml d'éther à 0° (MeLi et EtLi)<sup>20</sup> ou à -78° (pour i-PrLi et t-BuLi)<sup>20</sup> sous

atmosphère d'argon en agitant fortement. A la solution d'homocuprate de lithium ainsi formée, on ajoute 8 mmoles de cétones dibromées et agit pendant 3 à 5 hrs. (a) *Cétone monoalcoylée.* Le mélange réactionnel est hydrolysé par  $D_2O$ , on extrait. La cétone monoalcoylée  $\alpha$ -deutérée est obtenue en bons rendements (Tableau 1). (b) *Cétone dialcoylée.* Au mélange réactionnel, on ajoute un halogénure d'alcoyle, continue l'agitation encore pendant 2 hrs et hydrolyse par  $H_2SO_4$  10%. La cétone dialcoylée est obtenue dans ces conditions.

Toutes les cétones ont été obtenues pures par CPG préparative, elles présentent toutes des spectres (IR) et (RMN) en accord avec leur structure.<sup>13</sup>

#### BIBLIOGRAPHIE

<sup>1</sup>C. Lion et J. E. Dubois, *Tetrahedron Letters* 177 (1971); <sup>2</sup>J. E. Dubois et C. Lion, *Tetrahedron*, (1975).

<sup>4</sup>Les synthèses de cétones ont été classées en six groupes: A, B, C, D, E, F.<sup>11</sup> Les méthodes du groupe D font appel à la condensation d'un organométallique (numéroté suivant la nature du métal de 1 à 5) sur un dérivé de la fonction acide (inventorié suivant sa nature de a à h). La condensation d'un organomagnésien, 3, sur un chlorure d'acide, a, méthode particulièrement efficace, est appelée  $D_{12}$ .

<sup>7</sup>Dans la terminologie du système DARC (Description et Automatisation des Recherches de Corrélation), une étude est décrite par un descripteur topologique uniligne numérique DEL qui rend compte de l'existence du foyer et des atomes de carbone de l'environnement ordonnés en module  $F_n$  concentrique, isodistant du foyer et comprenant deux rangs d'atomes A, et

$B_n$ . Ici le foyer retenu est  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{CO} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$  et le premier environ-

nement couvre deux rangs d'atomes. On réunit ainsi toutes les cétones ayant au maximum trois rangs d'atomes dans la séquence habituelle  $\alpha, \beta, \gamma$ , soit au maximum 13 atomes de carbones par groupe alkyle. Toutes les cétones du premier environnement sont comprises dans l'empreinte de la cétone de formule brute  $C_{11}H_{22}CO$ ,  $C_{11}H_{22}$ . J. E. Dubois et H. Viellard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 900 (1968); et J. E. Dubois et A. Laurent, *Ibid.* 2449 (1969).

<sup>8</sup>Les cétones disécondaires FO (2jkl)(2j'k'l') sont particulièrement difficiles à obtenir. En effet, les halogénures d'alcoyles secondaires et les acides  $\alpha, \alpha'$ -disubstitués ne sont pas d'accès facile et ne permettent pas l'utilisation de la réaction  $D_{10}$  (action d'un organométallique sur un chlorure d'acide en présence de sel de cuivre). Ces cétones sont néanmoins obtenues par une réaction radicalaire parasite de la cétonisation normale. J. E. Dubois et M. Boussu, *Tetrahedron Letters* 2523 (1970).

<sup>9</sup>G. H. Posner et J. J. Sterling, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3076 (1973).

<sup>10</sup>G. H. Posner, C. E. Whitten et J. J. Sterling, *Ibid.* 95, 7788 (1973).

<sup>11</sup>Si les cétones 1, 2, 3 et 5 sont commerciales, la cétone 4 a été préparée par action du chlorure d'acide sur l'organomagnésien en présence de sel de cuivre. Voir réf. 1a.

<sup>12</sup>R. G. Doerr et P. S. Skell, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4684 (1967); J. Colonge et J. Grenet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1304 (1954).

<sup>13</sup>Nous avons utilisé les homocuprates de lithium et l'iodure de cuivre pour éviter les réactions radicalaires parasites. Voir J. E. Dubois, M. Boussu et C. Lion, *Tetrahedron Letters* 829 (1971); et J. E. Dubois et M. Boussu, *C.R. Acad. Sci. Paris* 273C, 1101 (1971).

<sup>14</sup>H. O. House et W. F. Fisher, *J. Org. Chem.* 33, 949 (1968).

<sup>15</sup>A. F. Worm et J. H. Brewster, *Ibid.* 35, 1715 (1970).

<sup>16</sup>J. E. Dubois, F. Hennequin et M. Boussu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3615 (1969).

<sup>17</sup>Ces auteurs supposent dans le premier stade de la réaction un échange halogène-métal avec alcoylation intramoléculaire et formation d'une cyclopropanone, susceptible de conduire par addition de  $R_2CuLi$  à l'énolate de cuivre.

<sup>18</sup>E. Venus-Daniloff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 575 (1928).

<sup>19</sup>J. Ciabottini et F. C. Nathan, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 4766 (1969).

<sup>20</sup>Les valeurs des fréquences  $\nu_{C=O}$  sont en bon accord avec celles calculées par J. E. Dubois et A. Massat, *J. Mol. Structure* 4, 385 (1969). Ces valeurs et leur fluctuation ont fait l'objet d'une étude approfondie dont les résultats sont à paraître.