

RETENTION D'ACTIVITE OPTIQUE LORS DE L'HALOGENATION
DE CETONES OPTIQUEMENT ACTIVES

M.J. Ronteix et A. Marquet

Collège de France, Laboratoire de Chimie Organique des Hor-
-mones, Paris, V^e

(Received 27 July 1966)

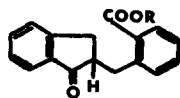
Le mécanisme de l'halogénéation des cétones, proposé par Lapworth dès 1904 (1), a été étayé par de nombreuses expériences. En milieu acide, il y a formation, au cours du stade lent de la réaction, d'un énol qui réagit avec l'halogène dans un stade rapide.

Dans le cas d'une cétone optiquement active telle que 1, possédant un seul carbone asymétrique en α du carbonyle, la formation de l'énol intermédiaire 2, détruit toute asymétrie et on doit obtenir une cétone halogénée 3 racémique.

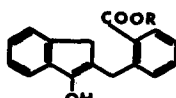
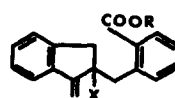
Ingold et Wilson (2) ont vérifié que les vitesses de bromuration et de racémisation, dans l'acide acétique aqueux de l'o.carboxybenzyl-2 indanone-1 1a, étaient identiques.

Or un résultat surprenant a été décrit par Leuchs (3). L'halogénéation du céto-acide 1a par le chlore ou le brome dans le chloroforme fournit les cétones halogénées 3a et 3b optiquement actives.

Le mécanisme généralement admis ne suffit pas à rendre compte de ce résultat. C'est pourquoi il nous a semblé inté-

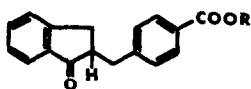
1

a) R = H

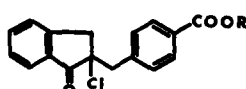
c) R = CH₃23

a) R = H, X = Cl

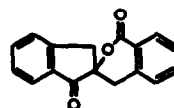
b) R = H, X = Br

c) R = CH₃, X = Cl5

a) R = H

b) R = CH₃6

a) R = H

b) R = CH₃4

ressant de vérifier le phénomène observé par Leuchs et de tenter de l'interpréter.

Traité par le chlore dans le chloroforme, le cétoacide (+) 1a fournit effectivement le céto-acide chloré 3a optiquement actif, facilement transformé en lactone 4 optiquement active (avec une concentration de $77 \cdot 10^{-3}$ mole/l, de cétone et de $115 \cdot 10^{-3}$ mole/l, de chlore, le rendement optique est d'environ 10%).

La rétention d'activité optique observée est-elle strictement liée à la structure de cette molécule (pour laquelle on peut invoquer une participation du carboxyle), ou s'agit-il d'un phénomène plus général?

Notons d'abord que la présence de l'acide libre n'est pas nécessaire. En effet la chloruration, dans les mêmes conditions du céto-acide 1a et de son ester méthylique 1c, fournit les dérivés chlorés correspondants, 3a et 3c avec

des rendements optiques comparables, respectivement 14% et 10%.

Par ailleurs, nous avons étudié la chloruration du céto-acide 5a ⁺), dans lequel toute participation intramoléculaire du carboxyle est impossible. Traités par le chlore dans le chloroforme, le céto-acide 5a et son ester méthylique 5b fournissent les dérivés chlorés correspondants 6a et 6b optiquement actifs. [Pour des concentration de $150 \cdot 10^{-3}$ mole/l. de 5a et de $225 \cdot 10^{-3}$ mole/l. de chlore, on obtient $\underline{6a} [\alpha]_{578}^{21} = 2^{\circ}8$ ($c = 0,45$, Ac OH)]. Il est malheureusement impossible de comparer le rendement optique des deux réactions, le pouvoir rotatoire théorique de 6a étant jusqu'ici inconnu.

Nous étudions actuellement d'autres cétones optiquement actives du même type, afin de vérifier la généralité du phénomène.

Pour pouvoir discuter les diverses hypothèses susceptibles de rendre compte de la formation d'une halogène-cétone optiquement active, nous avons étudié la variation du rendement optique avec les conditions opératoires, en nous limitant provisoirement au céto-acide 1a, qui fournit un dérivé chloré 3a de pouvoir rotatoire connu et élevé $[\alpha]_{578}^{21} = 146^{\circ}$ (CHCl_3). Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

⁺) Cet acide a été synthétisé par condensation de l'acide p.formylbenzoïque avec l'indanone-1 et hydrogénation du produit obtenu. Le dédoublement s'effectue aisément par cristallisation du sel de quinine dans l'éthanol $[\alpha]_{578}^{21} = + 156^{\circ}$ ($c = 1,5$, CHCl_3).

Halogène	Solvant	(cétone) 10 ⁻³ mole/l	(Halogène) (Cétone)	Pureté optique %
Cl ₂	CHCl ₃	6,9 ^{(1)⁺}	1,5	1,4
"	"	26,5 ⁽²⁾	"	4,8
"	"	77 ⁽³⁾	"	9,4
"	"	139 ⁽¹⁾	"	12
"	"	183 ⁽⁴⁾	"	19,5
"	"	77 ⁽³⁾	5	27,5
"	"	" ⁽³⁾	10	34,7
"	CCl ₄	187 ⁽⁴⁾	1,5	10,8
"	CH ₃ COOH	26,5 ⁽²⁾	1,5	0,8
Br ₂	CHCl ₃	182 ⁽⁴⁾	1	9,5 ⁺⁺⁾
P.T.T.	T.H.F.	250 ⁽⁴⁾	1	0

+) Le céto-acide la étant très facilement racémisable, est libéré de son sel de brucine avant chaque série d'expériences, son pouvoir rotatoire variant d'une fois à l'autre

$61^{\circ} < [\alpha]_{578}^{21} < 73^{\circ}$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$). Pour que les comparaisons soient plus rigoureuses, des séries d'expériences ont été réalisées à partir de portions aliquotes d'une même solution d'acide et sont indiquées par le même numéro dans le tableau. Notons que la pureté optique indiquée pour la cétone chlorée représente une valeur minimum du rendement optique de la réaction, puisque l'acide de départ est partiellement racémisé.

++) La cétone bromée 3b optiquement pure n'ayant jamais été isolée, nous avons évalué la pureté optique du produit obtenu dans cet essai en le transformant en lactone 4 dont le pouvoir rotatoire théorique est connu.

Ce tableau fait apparaître les données suivantes:

a) Le rendement optique dépend de la nature du solvant. Il est plus important dans le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone que dans l'acide acétique. b) Dans le chloroforme, le rendement optique augmente avec la concentration de la cétone et avec celle du chlore. c) Il dépend également de la nature de l'agent d'halogénéation. Il semble plus faible avec le brome qu'avec le chlore⁺) et il est nul avec le P.T.T. dans le T.H.F. (4).

Si la réaction s'effectue par le mécanisme classiquement admis, il faut envisager un processus d'induction asymétrique pour expliquer la rétention d'activité optique (par exemple par formation de complexe entre l'énol ou l'halogène et la molécule initiale). Mais une expérience de chloruration effectuée sur un mélange de la racémique et 5a optiquement actif a fourni 3a racémique et 6a optiquement actif⁺⁺), ce qui rend improbable une induction asymétrique intermoléculaire.

L'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une substitution électrophile directe compétitive avec l'énolisation, déjà suggérée par Hughes et Ingold (5). Nos résultats sont compatibles avec un tel mécanisme; mais d'autres expériences, actuellement en cours, sont nécessaires pour le

+) Les expériences de chloruration et bromuration n'ayant pas été effectuées avec exactement la même concentration en halogène, les puretés optiques ne sont pas directement comparables.

++) Nous avons vérifié que la vitesse de chloruration de 5a était inférieure à celle de la.

démontrer, en particulier la détermination de la stéréochimie de la réaction (inversion ou rétention de configuration).

REFERENCES

- (1) A. Lapworth, J. Chem. Soc., 30 (1904).
- (2) C.K. Ingold et C.L. Wilson, J. Chem. Soc., 773 (1934).
- (3) H. Leuchs, Ber., 46, 2435 (1913) ; 48, 1015 (1915).
- (4) A. Marquet, M. Dvolaitzky, H.B. Kagan, L. Mamlok, C. Ouannès et J. Jacques, Bull. Soc. Chim., 1822 (1961).
- (5) E.D. Hughes et C.K. Ingold, J. Chem. Soc., 244 (1935).