

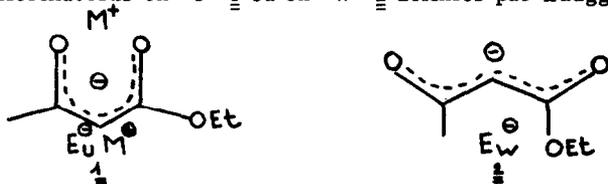
ALCOYLATION DE L'ACÉTYLACÉTATE D'ÉTHYLE DANS LE DIMÉTHOXYÉTHANE.  
EFFETS DE CATIONS ET EFFETS DE SELS.

G. Bram, F. Guibé et P. Sarthou

( Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Centre d'Orsay,  
Université Paris-Sud, Bâtiment 420, 91405 Orsay, France )

(Received in France 23 October 1972; received in UK for publication 26 October 1972)

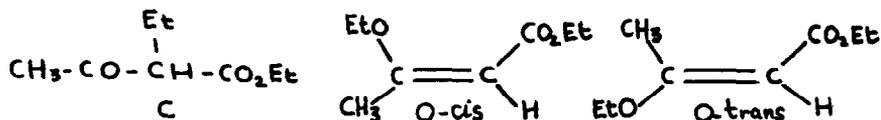
Les énolates de composés  $\beta$ -dicarboxylés comme l'acétylacétate d'éthyle peuvent adopter les conformations en "U" 1 ou en "W" 2 définies par Zaugg (1).



Dans les solvants protoniques dissociants ( MeOH, EtOH ), les énolates réagissent à la fois sous forme de paire d'ions en "U" (1) et d'ions dissociés solvatés (2, 3, 4) pour lesquels Kurts et coll. (5) ont également proposé une conformation en "U".

Dans les solvants aprotiques dipolaires ( DMSO, HMPT ) c'est l'anion dissocié non solvaté en "W" (2) qui est l'entité nucléophile prédominante (6).

Zaugg a montré que dans le diméthoxyéthane ( monoglyme ), solvant à faible constante diélectrique (  $\epsilon = 7,2$  ), les énolates de composés  $\beta$ -dicarboxylés sont sous forme de paires d'ions (1). Par ailleurs, dans des solvants à structure polyéther comme le monoglyme, les anions sont encore suffisamment nucléophiles, sans doute à cause de la complexation du cation par le solvant (7, 8) Nous avons voulu essayer de préciser la nature, dans le monoglyme, des entités nucléophiles des énolates alcalins et de tétrabutylammoniums de l'acétylacétate d'éthyle ; nous en avons étudié l'éthylation par l'iodure, le bromure, le tosylate et le sulfate d'éthyle. Dans les conditions utilisées ( léger excès d'acétylacétate d'éthyle ), ils ne conduisent qu'aux produits de monoalcoylation suivants :



Nous reportons ici les résultats concernant le rapport des produits de C- et O-alcoylation ( C/O ) établi dans presque tous les cas, ainsi que les rapports O-cis/O-trans, déterminés seulement avec EtOTs qui fournit un pourcentage d'éthers d'énols suffisant.

Les rapports C/O et O-cis/O-trans ont été déterminés par CPG (colonne SE 30 15%). Les mesures sont faites en fin de réaction, sauf pour l'énolate de lithium en raison de sa faible réactivité. Il a été vérifié que les rapports C/O et  $O_{cis}/O_{trans}$  ne varient pas en cours de réaction. Les rendements en produit d'alcoylation sont toujours supérieurs à 90%, sauf pour la réaction de l'énolate de lithium avec le tosylate et le sulfate d'éthyle (80-90%).

L'éther d'énol cis, non séparable des autres produits d'alcoylation, présente les caractéristiques RMN décrites par Kurts et coll. (5). D'autre part, en présence d'ions  $EtO^-$ , il s'isomérisé en éther d'énol trans, thermodynamiquement plus stable, ce qui confirme sa structure.

L'influence sur les rapports C/O et O-cis/O-trans de l'addition au milieu de sels inertes,  $Ph_4B^-M^+$ , a également été étudiée avec deux cations ( $K^+$  et  $Na^+$ ). Par effet d'ion commun, ces sels font rétrograder l'équilibre de dissociation ionique de l'énolate vers la forme associée (4).

En l'absence de sels, les rapports O-cis/O-trans dans la réaction avec le tosylate d'éthyle diminuent de  $Li^+$  à  $N^+Bu_4$  (tableau I).

**Tableau I.** O-cis/O-trans. énoate = 0,05 M EtOTs = 0,2 M T = 40°C.

	$Li^+$	$Na^+$	$K^+$	$Cs^+$ a)	$NBu_4^+$
O-cis/O-trans (b)	>20	6	0,9	0,3	traces de O-cis

a) énoate = 0,022 à 0,025 M (solution sursaturée). b) précision 10%.

L'addition de tétraphénylborate augmente le rapport O-cis/O-trans ainsi que le rapport C/O (tableau II).

**Tableau II.** Effets de sels. EtOTs = 0,2 M T = 40°C.

	énoate M	$Ph_4B^-M^+$ M	C/O	O-cis/O-trans*
$K^+$	0,05	0	4,70	0,9
	0,05	0,025		1,5
	0,1	0	5,40	1,0
	0,1	0,01	5,80	1,3
	0,1	0,025	6,05	1,3
$Na^+$	0,05	0	6,0	6
	0,05	0,025		20

\*précision 10%.

Le rapport C/O diminue de  $Li^+$  à  $NBu_4^+$  pour les réactions avec les iodure et bromure d'éthyle. Par contre, avec le tosylate et le sulfate d'éthyle, le rapport C/O est plus petit pour  $Li^+$  que pour  $Na^+$  ou  $K^+$  (tableau III).

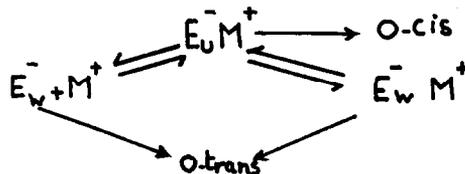
Tableau III. Rapports C/O. énoilate = 0,05 M T = 40°C.

EtX M <sup>+</sup>	Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cs <sup>+</sup> (a)	N <sup>+</sup> Bu <sub>4</sub>
EtI	> 100	> 100	> 100	43	8,4
EtBr	70 - 75	60	41	10,3	2,9
SO <sub>4</sub> Et <sub>2</sub>	2,1 (b)	4,8			
TsOEt	2,2 (c) 1,75 (d)	6,0 8,5 (e)	4,7	1,7	0,26

(a) énoilate = 0,022 à 0,025 M ( solutions sursaturées ). (b) T = 60°C. Rdt : 80%.

(c) Avancement de la réaction 17%. Rdt non calculé. (d) T = 100°C. Avancement de la réaction 75%. Rdt : 86%. (e) T = 100°C. Rdt : 77%.

La géométrie du produit de O-alcoylation, ainsi que l'effet de sel, permettent de préciser la structure de l'énoilate nucléophile. La paire d'ions chélatée  $E_U^- M^+$  conduit à l'éther d'énol O-cis (5,9). L'éther d'énol O-trans peut provenir de l'anion dissocié à conformation en "W" ( $E_W^-$ ) (5,9) et, pour les gros cations  $N^+Bu_4$ ,  $Cs^+$ , peut-être  $K^+$ , également d'une paire d'ions à structure non chélatée en "W" ( $E_W^- M^+$ ). Ceci peut se résumer dans le schéma ci-dessous.



Les résultats des tableaux I et II nous conduisent à proposer l'interprétation suivante :

- avec  $Li^+ E_U^- M^+$  apparaît comme la seule espèce nucléophile (O-cis/O-trans > 20).
  - avec  $Na^+$ , (O-cis/O-trans = 6). L'éther d'énol trans provient de  $E_W^-$  et non de  $E_W^- M^+$  puisqu'il n'apparaît pas lorsque la réaction est conduite en présence de  $Ph_4B^+ Na^+$ .
  - avec  $K^+$  (O-cis/O-trans = 0,9). L'éther d'énol trans provient au moins en partie de  $E_W^-$  (augmentation des rapports C/O et O-cis/O-trans en présence de  $Ph_4B^+ K^+$ ).
- On ne peut exclure l'intervention de  $E_W^- M^+$  puisque, à saturation en tétraphénylborate, la proportion de O-trans est encore appréciable.

La nucléophilie relative du centre le plus électronégatif d'un anion ambident augmente généralement quand l'interaction avec le cation s'affaiblit (10) : c'est bien ce que l'on observe pour tous les réactifs alcoylants dans la série des énoates de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{N}^+\text{Bu}_4$ .

Mais dans la réaction avec le tosylate et le sulfate d'éthyle, le rapport C/O est plus petit pour l'énoate de lithium que pour ceux de sodium ou de potassium. Un tel renversement du rapport C/O ne se produit pas dans la réaction avec le bromure d'éthyle.

Une interprétation possible serait une assistance électrophile de  $\text{Li}^+$  au départ de  $\text{TsO}^-$  ou  $\text{EtOSO}_3^-$ . L'accélération considérable mise en évidence par Winstein et coll. (11) de la vitesse d'ionisation du tosylate de p-méthoxynéophyle par les sels de lithium en milieu de faible constante diélectrique (THF, éther) donne la mesure des forces d'interaction lithium-tosylate dans ces solvants non dissociants. Ici, une telle interaction doit rendre plus électropositif le carbone électrophile et donc favoriser la O-alcoylation.

Nous remercions vivement Mme J. Seyden-Penne et Mlle B. Tchoubar pour de fructueuses discussions.

#### Références

1. H. E. ZAUGG et A. D. SCHAEFFER, J. Amer. Chem. Soc., **87**, 1857 (1965).
2. A. BRANDSTROM, Arkiv. for Kemi, **13**, 51 (1958).
3. I. FORSBLAD, Arkiv for Kemi, **15**, 403 (1960).
4. G. BRAM, F. GUIBE et M-F. MOLLET, Tetrahedron Letters, 295 (1970).
5. A. L. KURTS, A. MACIAS, I. P. BELETSKAYA et O. A. REUTOV, Tetrahedron Letters, 3037 (1971).
6. A. L. KURTS, A. MACIAS, I. P. BELETSKAYA et O. A. REUTOV, Tetrahedron, **27**, 4759, (1971).
7. H. D. ZOOK, T. J. RUSSO, E. F. FERRAND et D. S. STOTZ, J. Org. Chem., **33**, 2222 (1968).
8. J. SMID, Ang. Chem. Intern. Edit., **11**, 112 (1972).
9. B. MILLER, H. MARGULIES, T. DRABB Jr. et R. WAYNE, Tetrahedron Letters, 3801 et 3805 (1970).
10. W. J. LE NOBLE, Synthesis, 1 (1970) et références citées.
11. S. WINSTEIN, S. SMITH et D. DARWISH, J. Amer. Chem. Soc., **81**, 5511 (1959).