

REACTION D'HYDROXYALKYLATION DES ENOLATES D'ESTER α HÉTÉROSUBSTITUÉS.
 SYNTHÈSE D'ETHERS D'ENOL D' α CETOESTERS ET DE β CETOESTERS α ALKOXYLÉS.

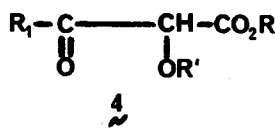
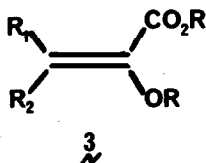
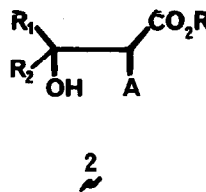
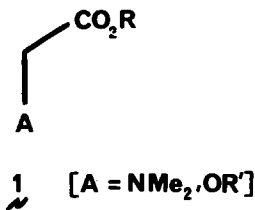
par Anne Marie Touzin

Department of Chemistry (1).

Columbia University - New York NY 10 027 (U.S.A.).

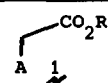










(Received in France 19 December 1975; received in UK for publication 24 March 1975)

Nous décrivons, dans cet article, la réaction d'hydroxy-alkylation des énolates d'esters α aminés et α alkoxylés 1, qui engendre avec d'excellents rendements les β hydroxy esters 2. Ces dérivés comportant deux fonctions hétérosubstituées bien différenciées sont des intermédiaires de synthèse particulièrement utiles. C'est, en effet, le cas des dérivés d'acides glycériques 2 (A = OR) et nous montrons ici qu'ils peuvent être des précurseurs, soit d'éther d'énol d' α -cétocesters 3, soit de β cétocesters α alkoxylés 4 (2).



Les énolates de lithium des différents α -amino et α -alkoxyesters sont engendrés à -78° par diisopropylamidure de lithium dans le tétrahydrofurane (3) et se condensent avec les aldéhydes et les cétones pour former les β hydroxyesters 2 avec de bons rendements (voir Tableau I). Nous avons constaté que la présence d'un atome d'azote ou d'oxygène en α de la fonction ester n'a pas d'effet sur le cours stérique de cette réaction, bien connu dans le cas des réactifs de Reformatsky et des énolates de lithium d'esters simples (Tableau I) (4).

TABLEAU I

		Ester 2	Rdt	Erythro %	Thréo %
A = OtBu R = tBu		2a	72	-	-
A = OtBu R = tBu		2b	88	-	-
A = O  R = Et		2c	77	65	35
A = OMe R = Et		2d	90	-	-
A = NMe2 R = tBu		2e	85	50	50
A = NMe2 R = tBu		2f	89	75	25
A = OtBu R = tBu		2g	65	-	-
R = OMe R = Et		2h	65	-	-

Les valeurs des pourcentages des isomères erythro et thréo ont été déterminées d'après les spectres de RMN (Varian A 60, 60 Mhz) (5).

2c : Les mesures ont été effectuées sur le spectre du mélange des acétonides des esters phényl-glycériques résultant de l'hydrolyse de 2c.

$C_6H_5-CH-CH-CO_2CH_2CH_3$; RMN ($CDCl_3$) : δ_{CH_2} Erythro : 3,65 (q) ; δ_{CH_2} Thréo : 4,3 (q)

2e : RMN ($CDCl_3$) : Erythro : δ_{H_α} : 2,60, $j_{\alpha\beta}$ = 10 Hz. Thréo : δ_{H_α} : 2,65, $j_{\alpha\beta}$ = 7 Hz.

2f : RMN ($CDCl_3$) : Erythro : δ_{H_α} : 3,10 ; δ_{H_β} = 4,75 ; $j_{\alpha\beta}$ = 10 Hz. Thréo : δ_{H_α} : 3,15, δ_{H_β} : 4,95, $j_{\alpha\beta}$ = 7 Hz.

Conditions expérimentales : On ajoute, sous courant d'azote, à -78° , 10 mM d'ester α -hétérosubstitué, dans 2 ml de tétrahydrofurane, à une solution de 11 mM de diisopropylamide de lithium dans 10 ml de THF. Après l'addition, le mélange est maintenu à -78° , pendant 15 minutes, puis, on additionne une solution de 12 mM d'aldéhyde ou de cétone en solution dans 2 ml de THF. La température est maintenue à -78° , pendant 5 minutes, puis on hydrolyse par une solution de chlorure d'ammonium. Après le traitement habituel, le β hydroxy ester **2** est purifié par chromatographie sur alumine (activité 2) et distillé (four Büchi).

2a : (R = tBu, A = OtBu, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$) $E_{0,2}$ 130°

2b : (R = tBu, A = OtBu, $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$) $E_{0,25}$ 170°

2c : (chromatographié) ; phényl glycérate d'éthyle (R = Et, A = OH, $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$)
 $E_{0,2}$ 180°

2e : (R = tBu, A = NMe₂, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$) Erythro (éluant-benzène) huile ; Threo (éluant-éther) F : 52° .

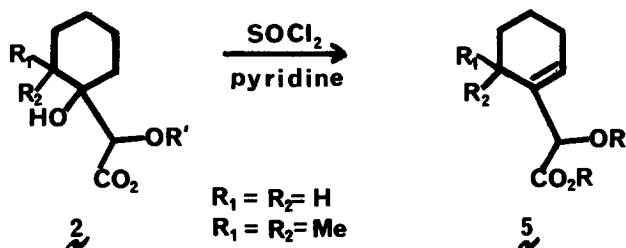
2f : (R = tBu, A = NMe₂, $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$) Erythro (éluant benzène) F 102°

Le β hydroxy ester **2d** (R = Et, A = OMe, $R_1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $R_2 = \text{H}$), traité par le chlorure de tosylo dans la pyridine, puis par l'éthylate de sodium, dans l'éthanol engendre l'éther d'énol **3d** (Z + E) avec un rendement global de 65 %.

2d : $E_{0,25}$ 80° ; RMN (CDCl_3) 0,95 à 2,85 m (14H), 2,7 (1H mobile par dilution) 3,45 (s,3H), 3,6 à 3,8 m (2H), 4,15 (q,2H) ; IR (film) : 3450, 1740 cm^{-1}

3d : $E_{0,3}$ 65° ; IR (film) : 1740-1650 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) : 6,2 (t) et 5,2 (t) (1H) ; 4,2 (q,2H), 3,5 (s) et 3,55 (s) (3H).

Par contre, les β hydroxy esters **2g** et **2h** dérivés des cyclohexanones traités par un équivalent de SOCl_2 dans la pyridine engendrent uniquement l'ester non conjugué **5**, avec des rendements de 80 à 90 %.



2g : F 80° ; RMN (CDCl_3) 1,2 (s,9H), 1,4 (s,9H), 2,5 (s,1H) (mobile par dilution) 3,7 (s,1H), IR (CDCl_3) : 1740, 3400 cm^{-1} .

5g : RMN (CDCl_3) : 1,15 (s,9H), 1,40 (s,9H), 1,5-2,2 (6H), 4,1 (s,1H), 5,7 (1H).

2h : RMN (CDCl_3) : 1 (s,6H), 1,25 (m,11H), 2,95 (1H mobile par dilution), 3,4 (s,3H), 3,95 (s,1H), 4,35 (q,2H) ; IR (CDCl_3) : 3400, 1740 cm^{-1} .

5h : E_{0,2} 70-72° ; RMN (CDCl₃), 1,1 (s,6H), 1,30 (t,3H), 1,50 à 2,2 (6H), 3,4 (s,3H), 4 à 4,4 (5H), 5,85 (t,1H).

L'oxydation du β hydroxy ester 2b par le réactif de Jones conduit au benzoyle tertioibutoxy acétate de tertioibutyle 4b, avec un rendement de 98 %.

4b : F 42° ; RMN (CDCl₃) : 1,25 (s,9H), 1,35 (s,9H), 4,9 (s,1H), 7,4 à 7,5 m (3H), 8,0 à 8,2 m (2H) ; IR (CDCl₃) : 1750, 1680 cm⁻¹.

L'auteur tient à remercier M. le Professeur Gilbert Stork pour ses précieux conseils.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Adresse actuelle : Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse - Université Pierre et Marie Curie, 4, place Jussieu - 75005 - Paris.
- (2) Pour une autre méthode de synthèse de ces β -cétosters α -alkoxylés : voir E.H. Lawson - Act. Chem. Scand. - 15, 260 (1961).
- (3) G. Stork et L. Maldonado - J. Am. Chem. Soc. - 93, 5286 (1971); 96, 5272 (1974)
- (4) a) Pour une revue récente sur la réaction de Reformatsky, voir M. Gaudemar - Organométal. Chem. Rev. A - 8, 183 (1972)
 b) M.W. Rathke - J. Am. Chem. Soc. - 92, 3222 (1970) ; M.W. Rathke et D.F. Sullivan - J. Am. Chem. Soc. - 95, 3050 (1973).
 c) C.R. Hauser et W.H. Puterbaugh - J. Am. Chem. Soc. - 75, 1068 (1953).
 d) Pour la réaction d'hydroxy alkylation des dérivés dilithiés d'acides carboxyliques.
 - B. Angelo - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1848 (1970).
 - G.W. Moersch et A.R. Burkett - J. Org. Chem. - 36, 1149 (1971).
 - P.E. Pfeffer, E. Kinsel et L.S. Silbert - J. Org. Chem. - 37, 1256 (1972).
- (5) M. Stiles, R.R. Winkler, Y. Chang et L. Traynor - J. Am. Chem. Soc. - 86, 3337 (1964).