

## DERACEMISATION PAR PROTONATION ENANTIOSELECTIVE

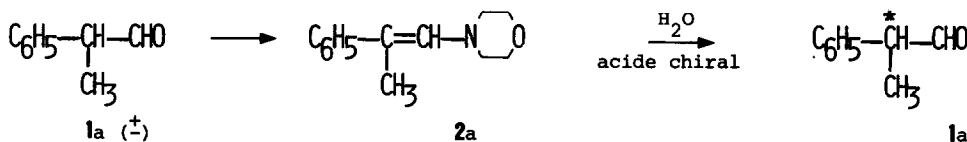
Lucette DUHAMEL\* et Jean-Christophe PLAQUEVENT

Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences et des Techniques de Rouen

76130 - Mont Saint Aignan, France


(Received in France 29 March 1977; received in UK for publication 20 May 1977)

L'introduction énantiosélective de l'hydrogène sous forme d'anion hydrure ou sous forme moléculaire a été réalisée avec succès dans de nombreuses réactions (1). Par contre, l'introduction énantiosélective du proton n'a été utilisée que récemment pour la production de substances chirales (2 à 5). Pour notre part, nous avons décrit la "déracémisation" (6, 5) de l'aldéhyde **1a** en hydrolysant ses énamines **2a** (Z et E) par des solutions aqueuses d'acides mandélique ou tartrique chiraux, avec des rendements optiques de 4 % à partir de **2aE** et de 14 % à partir de **2aZ** (5).



Nous avons développé nos premiers résultats dans deux directions : l'amélioration des rendements optiques et la généralisation à d'autres structures carbonylées.

Les énamines isomères **2aE** et **2aZ** ont été hydrolysées dans l'éther, en présence des différents acides diacyltartriques **3(L)** préparés selon (7). Les résultats résumés dans le tableau 1 mettent en évidence l'influence de l'isométrie géométrique de l'énamine et de l'acide chiral.

Le sens de l'induction dépend principalement de la structure Z ou E de l'énamine. Pour l'énamine **2aE**, le meilleur rendement optique ( $\rho = 25\%$ ) a été obtenu avec  $\text{R} =$   et pour **2aZ** avec  $\text{R} = \text{tC}_4\text{H}_9\text{-CH}_2\text{-}$  ( $\rho = 24,8\%$ ).

Nous avons étendu nos observations à la déracémisation de deux autres composés carbonylés, la cétone **1b** et l'aldéhyde  $\alpha$ -chloré **1c**, en hydrolysant leurs énamines **2b** et **2c** en présence de solutions d'acide dibenzoyltartrique L(+) (tableau 2).

L'action de la morpholine sur l' $\alpha$ -méthylcyclohexanone **1b** conduit à un mélange d'énamines isomères tétrasubstituée **2b** et trisubstituée, dans le rapport 48/52 (9). Nous avons mis au point

Tableau 1 : Activité optique des aldéhydes **1a** obtenus par hydrolyse des énamines **2a** en présence d'acides chiraux **3** (L) (8)

R	$[\alpha]_D^{25}$ (liquide) $\ddagger\ddagger$	$\rho$ %	Configuration	$[\alpha]_D^{25}$ (liquide) $\ddagger\ddagger$	$\rho$ %	Configuration
$tC_4H_9$	+ 29,8°	12,5	S	- 34,0°	14,3	R
$tC_4H_9-CH_2-$	+ 14,3°	6,0	S	- 56,5°	24,8	R
	+ 48,7°	20,5	S	- 8,9°	3,7	R
	+ 59,6°	25,0	S	- 6,0°	2,5	R
	+ 24,3°	10,2	S	+ 3,5°	1,5	S

$\ddagger$  **2aZ** contient 10  $\ddagger$  2 % de **2aE** (5);  $\ddagger\ddagger$  27°C  $\leq \theta \leq$  31°C; **1aR** :  $[\alpha]_D^{25} = - 238^\circ$  (16)

une méthode pour isoler l'isomère **2b** (10). L'hydrolyse, effectuée sur le mélange des deux énamines ou sur l'isomère **2b** a donné des rendements optiques respectifs de 6,4 % et 13,2 %, l'énamine trisubstituée n'étant pas prochirale.

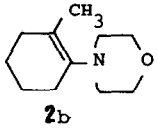
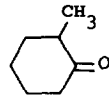
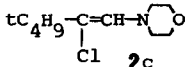
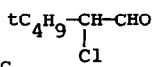
L'énamine halogénée **2c** (un seul isomère) a été préparée à partir de l'aldéhyde  $\alpha$ -chloré correspondant (11). Son hydrolyse conduit à un aldéhyde **1c** actif, dont le pouvoir rotatoire de référence n'est pas connu.

L'acide  $\alpha$ -halogéné correspondant **4** est décrit  $R, [\alpha]_D^{27} = - 17,3^\circ$  ( $CH_3OH$ ) (12). Il a été préparé à partir de la R(+) $\alpha$ -tertiobutyglycine, par une réaction qui a lieu selon les auteurs, avec rétention de configuration. Nous avons oxydé par la méthode de JONES (13) un échantillon d'aldéhyde **1c**  $[\alpha]_D^{25} = + 38,9^\circ$  ( $c = 2,5$   $CHCl_3$ ). Le rendement chimique est quantitatif. On obtient un acide racémique si le réactif est ajouté à l'aldéhyde; mais si l'ordre d'addition est inversé, l'acide est actif :  $[\alpha]_D^{25} = + 9,55^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CH_3OH$ ). Sa pureté optique déterminée d'après (12) est 55 %, mais sa pureté énantiomérique déterminée par R M N, en présence de complexe chiral (14) est 32 %. La rotation maximale de l'acide **4** décrite dans la bibliographie est donc trop faible; elle doit être ramenée à :

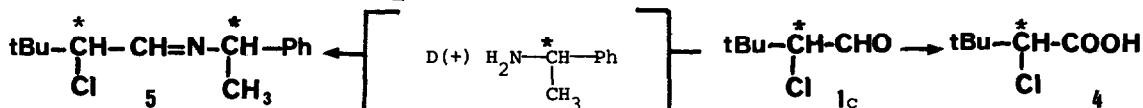
$$S \quad [\alpha]_D^{25} = + 30 \pm 1^\circ \quad (c = 1, CH_3OH)$$

Nous attribuons à l'aldéhyde **1c** étudié une pureté énantiomérique de 32 %, d'après la concordance des mesures effectuées par R M N sur les composés **1c** et **4** [ en présence de complexe

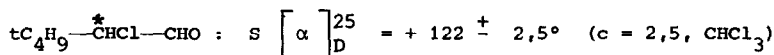
Tableau 2 : Activité optique des composés carbonylés **1** obtenus par hydrolyse des énamines **2**, en présence d'acide dibenzoyltartrique L(+) (8)

Enamine	Composé carbonylé	$[\alpha]_D^{25}$	$\rho\%$	Configuration	Références
 <b>2b</b>	 <b>1b</b>	+ 2,22° liquide	13,2	S	S : $[\alpha]_D^{25} = + 16,8^\circ$ liquide (17)
 <b>2c</b>	 <b>1c</b>	+ 39,5° (c = 2,5, CHCl <sub>3</sub> )	32,4	S	S : $[\alpha]_D^{25} = + 122^\circ$ , (c = 2,5, CHCl <sub>3</sub> ) (ce travail) <sup>3</sup>

chiral (14)] et sur l'imine  $\alpha$ -halogénée **5** [préparée selon (15) et constituée de deux diastéréoisomères aisément dosés].



Nous proposons pour l'aldéhyde **1c** le pouvoir rotatoire maximum suivant, la configuration S reposant sur celle de l'acide **4** déterminée antérieurement :

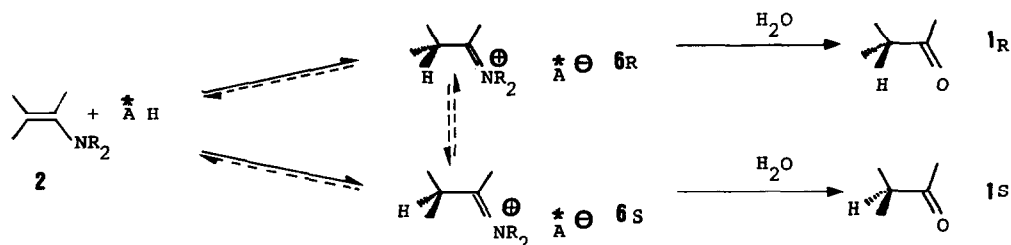


Les composés carbonylés  $\alpha$ -halogénés sont importants en synthèse organique. Peu d'exemples optiquement actifs sont connus. La méthode que nous proposons pour y accéder est très simple et rapide. De plus, nous avons montré sur un terme que l'oxydation en acide  $\alpha$ -halogéné avait lieu sans racémisation.

Le mécanisme d'hydrolyse des énamines fait intervenir un sel d'énammonium qui se transforme en sel d'iminium. L'étape-clé, origine de l'introduction de l'activité optique du composé carbonylé **1** est la formation des sels d'iminiums diastéréoisomères **6R** et **6S**, contrôlée soit thermodynamiquement, soit cinétiquement.

1°) Protonation sous contrôle thermodynamique : il y a équilibre entre les deux sels **6R** et **6S**.

a) Les proportions des deux sels **6R** et **6S** correspondent par conséquent à leurs stabilités relatives. Les énantiomères carbonylés **1R** et **1S** sont formés dans le rapport des deux sels si les vitesses d'hydrolyse de **6R** et **6S** sont inférieures à la vitesse de l'isomérisation **6R**  $\rightleftharpoons$  **6S**. Cette explication a été proposée pour des réactions analogues à celles que nous décrivons (2a).



b) L'équilibre des deux sels est déplacé, soit par cristallisation isomérisante (4), soit par hydrolyse plus rapide de l'un d'eux.

2°) Protonation sous contrôle cinétique : les proportions des deux sels 6R et 6S dépendent des vitesses relatives de protonation des deux faces des énamines. Nous retenons cette interprétation pour l'hydrolyse des énamines 2aE et 2aZ, car elles fournissent des aldéhydes 1a énantiomères.

Les considérations précédentes ne tiennent pas compte de la racémisation du composé carbonylé 1 après sa formation (2).

#### NOTES et BIBLIOGRAPHIE

- 1) a - T.D. INCH, *Synthesis* 1970, 466.
- b - J.D. MORRISON, H.S. MOSHER, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, 1971.
- 2) a - H. MATSUSHITA, M. NOGUCHI, M. SABURI et S. YOSHIKAWA, *Bull.Chem.Soc.Jap.*1975,48, 3715.
- b - H. MATSUSHITA, M. NOGUCHI et S. YOSHIKAWA, *Chem.Lett.* 1975, 1313.
- 3) H. MATSUSHITA, M. NOGUCHI et S. YOSHIKAWA, *Bull.Chem.Soc.Jap.* 1976, 49, 1928.
- 4) J.C. CLARK, G.H. PHILLIPPS et M.R. STEER, *J.Chem.Soc. Perkin I.* 1976, 475.
- 5) L. DUHAMEL, *C.R.Acad.Sci.* 1976, 282C, 125.
- 6) J. READ et A.M. Mc MATH, *J.Chem.Soc.* 1925, 1572.
- 7) L. VRBA et M. SEMONSKY, *Coll.Czech.Chem.Comm.* 1962, 27, 1732.
- 8) L'énamine 2 (2.10<sup>-3</sup> M) est ajoutée à la solution d'acide 3 et d'eau dans 7,5 ml d'éther refroidi à -60°C ( 2a, 2b : 2/3/H<sub>2</sub>O = 1/4/4; 2c : 2/3/H<sub>2</sub>O = 1/1,5/1,5). On laisse remonter la température jusqu'à l'apparition d'un précipité visqueux et on maintient à cette température ( 2a : 10 mn à -30°C ou -20°C selon R; 2b, 2c : 30 mn à -50°C). On revient à 0°C, filtre et traite le filtrat par NaHCO<sub>3</sub>, puis H<sub>2</sub>O. Rendement chimique : 90-95 % avant distillation; 60-90 % après).
- 9) W.D. GUROWITZ et M.A. JOSEPH, *J.Org.Chem.* 1967, 32, 3289.
- 10) L. DUHAMEL et J.C. PLAQUEVENT, résultats inédits.
- 11) L. DUHAMEL, P. DUHAMEL et J.M. POIRIER, *Bull.Soc.Chim.* 1972, 221.
- 12) W. GAFFIELD et W.G. GALETTO, *Tetrahedron* 1971, 27, 915.
- 13) K.B. WIBERG, *Oxidation in Organic Chemistry*, part.A, Academic Press, 1965, 145.
- 14) Eu(HfC)<sub>3</sub> : tris(3-heptafluoropropylhydroxyméthylène) D Camphorato Europium.
- 15) L. DUHAMEL, P. DUHAMEL et J.Y. VALNOT, *C.R.Acad.Sci.* 1970, 271C, 1471.
- 16) C. BOTTEGHI, G. CONSIGLIO et P. PINO, *Ann.Chem.* 1974, 6, 864.
- 17) J. BARRY, A. HOREAU et H.B. KAGAN, *Bull.Soc.Chim.* 1970, 989.