

ALKYLATION DES ESTERS ACÉTYLACÉTIQUES PAR DES ALCOOLS CHIRAUX, PAR DESHYDRATATION INTERMOLECULAIRE. CORRELATION ENTRE LES PURETES OPTIQUES DES PRODUITS FORMES.

Daniel CABARET, Nicole MAIGROT et Zoltan WELVART

(Groupe de Recherche n°12, CNRS, BP28, 94320 - THIAIS, France).

Abstract : The formation of the C and O-alkylates involves inversion of configuration and the same weak racemization.

Une méthode générale d'alkylation, basée sur la deshydratation intermoléculaire d'un composé à hydrogène acide (AH) et d'un alcool (ROH), par action de triphényl phosphine et de diazocarboxylate d'éthyle a été rapportée dans une série de travaux (Schéma 1)

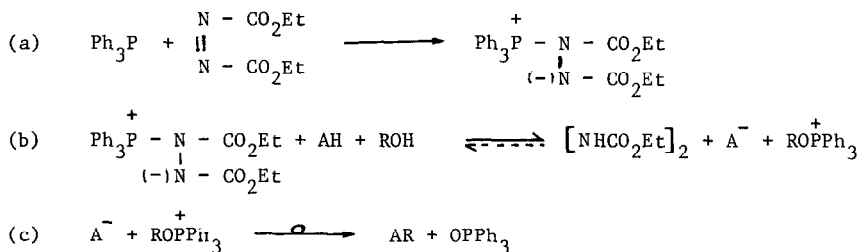


Schéma 1

Cette alkylation se déroule avec inversion de la configuration de l'alcool utilisé, et cette inversion est totale lors de l'alkylation du cyanacétate d'éthyle par le lactate d'éthyle (1).

Ce résultat stéréochimique nous a paru particulièrement intéressant, car la méthode d'alkylation la plus usuelle des composés à méthylène actif, utilisant des halogénures d'alkyles R-X comme agents alkylants, est accompagnée d'une racémisation plus ou moins importante due à l'attaque nucléophile du groupement partant X⁻ sur le réactif RX (réaction de Finkelstein) (2) il n'est alors pas possible de relier la pureté optique du produit d'alkylation à celle de l'halogénure utilisé. Par contre, si la nouvelle méthode d'alkylation proposée se fait toujours avec une inversion totale de la configuration, nous disposerions alors d'une méthode simple de corrélation chimique des puretés énantiomériques des alcools chiraux et des divers produits alkylés AR qui résultent de cette réaction.

Pour ces raisons, nous avons réexaminé cette réaction en utilisant d'autres alcools chiraux que le lactate d'éthyle précédemment employé, en particulier l'α-phényl-éthanol dont les dérivés, tosylates et halogénures se racémisent rapidement en solution (3).

Comme composé à méthylène actif, nous avons utilisé l'acétylacétate de méthyle dont

l'alkylation conduit généralement à des produits O et C-alkylés (2) (Schéma 2). Ces produits, par hydrolyse alcaline suivie d'acidification (pH4), et extraction rapide donnent d'une part l'alcool, et d'autre part après décarboxylation, l'acétone α -alkylée.

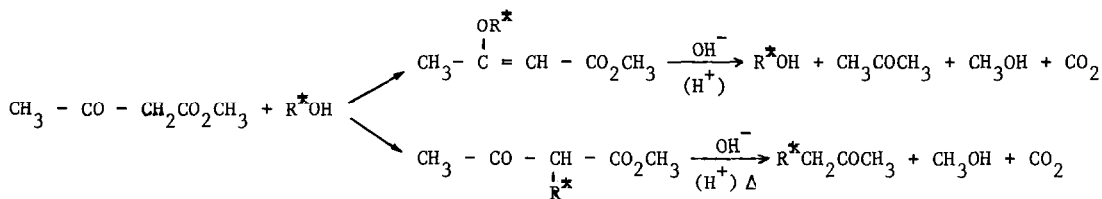


Schéma 2

La pureté énantiomérique de ces derniers composés est connue, cette réaction nous permet donc de vérifier également une seconde corrélation : l'identité des puretés énantiomériques des produits C et O alkylés (2).

Finalement, en décomposant le mélange réactionnel avant que l'alkylation soit complète, nous avons vérifié également si l'alcool chiral utilisé comme agent alkylant se racémise ou non au cours de la réaction. (voir tableau).

Tableau (a)

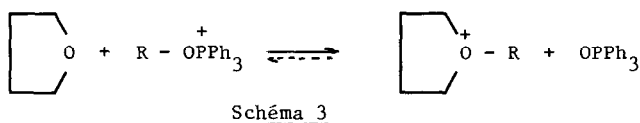
Alcool utilisé comme réactif	T°	Configurations et excès énantiomériques %			
		Réactif		Produits	
		initial	final ^(g)	alcool	cétone
C ₆ H ₁₃ CHOHCH ₃ (b)	-30°	R(-) 87		S(+) 62,5	S(-) 59,5 (c)
	-30°	R(-) 87	R(-) 82	S(+) 65	S(-) 63 (c)
PhCHOHCH ₃ (d)	-30°	S(-) 73,8	S(-) 58	R(+) 68	S ^(e) (+) 71 (f)
	-50°	S(-) 73,8	S(-) 62	R(+) 66	S ^(e) (+) 71 (f)

(a) L'alkylation a été effectuée dans le THF (1), les proportions des produits C et O alkylés sont : C/O \approx 10/90 pour l'octanol-2 et 55/45 pour le phényl-éthanol. Le rendement chimique étant 25% pour le premier et 50% pour le second alcool. (b) Le R(-) octanol-2 est commercial, sa rotation est $\alpha_D^{20} = 8,15^\circ$. (c) $[\alpha]_{546}^{22} = 16^\circ$ (C = 3,9, CHCl₃) (2). (d) obtenu par réduction asymétrique de l'acétophénone $[\alpha]_D^{21} = 43,5^\circ$ liq. (4). (e) La configuration S correspond bien à une inversion car l'ordre de priorité des substituants est différent pour l'alcool et pour la cétone (f) $[\alpha]_D^{22} = -74,5$ (C = 10, benzène) (5). (g) Isolé avant l'hydrolyse des produits.

Les résultats rapportés dans le tableau montrent que la deshydratation intermoléculaire implique l'inversion de configuration, en accord avec les résultats précédents (1). Mais cette inversion n'est pas totale (6) et elle est accompagnée d'une racémisation partielle des produits formés et de l'alcool utilisé.

L'interprétation la plus simple de ces résultats est que l'agent alkylant interm-

dière ROPPh_3^+ se racémise dans la réaction. La racémisation est provoquée probablement par une réaction solvolytique, à laquelle participe le THF utilisé comme solvant



Cette même réaction peut expliquer également la racémisation de l'alcool restant, en admettant que la formation de l'agent alkylant ROPPh_3^+ (une des réactions de l'étape complexe b du schéma 1) est réversible. En cas d'irréversibilité de cette étape il est également possible que cet agent alkylant partiellement racémisé s'accumule dans le milieu et lors de l'hydrolyse conduise à l'alcool ROH.

L'ensemble de ces résultats montre qu'il n'est pas possible d'envisager une corrélation entre les puretés énantiomériques des réactifs et des produits d'alkylation.

Par contre, le tableau montre que la seconde corrélation que nous avons envisagée, identité entre les puretés énantiomériques des produits C et O alkylés, est vérifiée. Les valeurs obtenues sont identiques, aux précisions expérimentales près.

Du point de vue mécanistique, ce résultat signifie que ROPPh_3^+ , partiellement racémisé est pratiquement le seul agent alkylant. L'ion oxonium n'intervient que dans la racémisation, sa concentration doit être suffisamment faible pour que sa participation dans l'alkylation de l'énolate acétylacétique (A^- dans le schéma 1) soit négligeable. Cette conclusion découle de résultats antérieurs (7) d'après lesquels l'alkylation par deux (ou plusieurs) agents alkylants différemment racémisés a comme conséquence l'obtention de produits C et O alkylés de puretés énantiomériques différentes.

En conclusion, dans la réaction d'alkylation des composés à méthylène actif par des alcools chiraux, il n'est pas possible de corréler les puretés optiques des alcools utilisés et des produits formés. La racémisation partielle qui accompagne cette réaction dépend, entre autre, de l'alcool utilisé. Cependant, malgré cette racémisation, les produits C et O alkylés possèdent la même pureté énantiomérique. Ce résultat est donc identique à celui que nous avons précédemment observé dans l'alkylation de l'énolate acétylacétique par des halogénures chiraux dans le DMSO (7). Ainsi nous disposons actuellement de plusieurs méthodes d'alkylation permettant de corréler la pureté énantiomérique d'un alcool et d'une cétone chirale formés à partir des produits C et O alkylés.

Nous examinerons dans un travail ultérieur comment l'alkylation des réactifs ambivalents peut être utilisée pour la détermination de la pureté énantiomérique des cétones ou acides α -alkylés.

REFERENCES

- (1) O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1.
- (2) G. Bram, D. Cabaret, N. Maigrot, J.P. Mazaleyrat et Z. Welvart, *J. Chem. Research*, 1979, (S) 196, (M) 2301 et ref. citées.
- (3) H.M.R. Hoffmann et E.D. Hughes, *J. Chem. Soc.*, 1964, 1244.
- (4) J.P. Vigneron et J. Jacquet, *Tetrahedron*, 1976, 32, 939.
- (5) R.C. Cookson et J.E. Kemp, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1971, 385.
- (6) Nous avons observé également une racémisation partielle dans l'alkylation du cyanacétate d'éthyle : en utilisant le S(-) α phényl éthanol de 73,8% de pureté énantiomérique, après saponification et décarboxylation nous avons obtenu l'acide S(+) β phényl butyrique de 45% de pureté énantiomérique.
- (7) G. Bram, D. Cabaret, E. d'Incan, N. Maigrot et Z. Welvart, *J. Chem. Research*, 1981 sous presse.

(Received in France 24 September 1981)