

ENOLISATION DES CETONES DISSYMETRIQUES—III* ACCES FACILE AUX BROMOMETHYLCETONES PAR BROMATION EN PRESENCE DE METHANOL

M. GAUDRY et A. MARQUET

Laboratoire de Chimie organique des Hormones,† Collège de France, Paris V°

(Received in France 9 June 1970; received in UK for publication 27 July 1970)

Résumé—La bromation acido-catalysée des méthyl-cétones $R.CO.CH_3$ ($R =$ cyclohexyle, cyclopentyle, benzyle) dans le méthanol est une excellente méthode de préparation des bromométhyl cétones $R.CO.CH_2Br$, jusqu'alors difficilement accessibles par halogénéation directe. Il suffit d'ailleurs d'ajouter de faibles quantités de méthanol à un solvant tel que l'éther ou le tétrachlorure de carbone pour modifier l'orientation de la bromation dans ces solvants et obtenir des résultats voisins de ceux que l'on observe dans le méthanol.

Abstract—Acid-catalysed bromination of the methyl ketones $R.CO.CH_3$ ($R =$ cyclohexyl, cyclopentyl, benzyl) in methanol, constitutes an excellent method of preparation of bromomethyl ketones $R.CO.CH_2Br$, not readily accessible previously, by direct bromination.

Addition of small quantities of methanol to another solvent, like ether or carbon tetrachloride, is sufficient to provide an important modification of the orientation of bromination and leads to results comparable with those observed in methanol.

L'OBTENTION directe de cétones monobromées sur le carbone le moins substitué, par bromation de cétones dissymétriques pose un problème difficile. Il est en effet bien connu qu'en milieu alcalin, la réaction a lieu sur le carbone le moins substitué, mais conduit essentiellement à des produits polybromés et qu'en milieu acide, elle se fait surtout sur le carbone le plus substitué.

Nous avons déjà proposé une solution à ce problème: ayant antérieurement observé que la bromation des dioxolanes de méthylcétones conduisait à une plus forte proportion de dérivé bromé sur le méthyle que celle des cétones correspondantes,² nous avons effectué une étude plus systématique pour généraliser cette observation. Cette étude a montré que la différence d'orientation est encore accentuée si l'on bromo, non plus le dioxolane, mais le cétal diméthylque. La bromation de ces derniers est une excellente méthode pour obtenir les bromométhylcétones.^{1a}

Nous avons par la suite observé que l'on obtient un résultat analogue plus simplement en bromant les cétones dans le chloroforme.‡

Mais si on élimine les petites quantités d'éthanol contenues dans le chloroforme commercial, l'orientation de la réaction est profondément modifiée. Elle devient voisine de celle qu'on observe dans le tétrachlorure de carbone. Inversement, si on effectue la bromation dans du tétrachlorure de carbone contenant de faibles quantités de méthanol, la proportion de bromométhyl cétone augmente considérablement.

* Parties I et II¹

† Laboratoire associé au CNRS

‡ Ceci a déjà fait l'objet d'une note préliminaire³

Ceci nous a amenés à étudier le déroulement de la bromation dans le méthanol, et nous analysons ici la portée pratique de cette méthode. Nos résultats sont en bon accord avec ceux de Garbisch⁴ qui a montré que l'orientation de la bromation, dans le méthanol, d'alcyl-2 cyclohexanones, se fait préférentiellement sur le carbone le moins substitué.

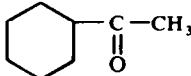
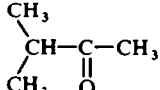
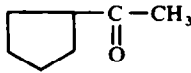

Mais l'explication qu'il a proposée ne rend pas compte de l'ensemble de nos résultats. Dans le mémoire suivant⁵ nous développerons une autre interprétation du rôle joué par les alcools.

RESULTATS

Dans le Tableau 1, nous comparons les résultats obtenus pour la bromation de quelques méthylcétone dans le méthanol et dans le tétrachlorure de carbone (en ajoutant un équivalent de brome à une solution de cétone, la réaction étant catalysée par l'acide bromhydrique libéré).

On observe toujours, pour la réaction dans le méthanol, une nette prépondérance de la cétone bromée sur le méthyle (sauf avec la phénylacétone où il s'en forme cependant 40% malgré le caractère benzylique de l'autre position). Cette sélectivité

TABLEAU 1. COMPARAISON DE L'ORIENTATION DE LA BROMATION DES MÉTHYLÉTONES DANS LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE ET DANS LE MÉTHANOL *

		$\% \begin{array}{c} >C-C-CH_2Br \\ \quad \\ H \quad O \end{array}$	$\% \begin{array}{c} >C-C-CH_3 \\ \quad \\ Br \quad O \end{array}$	$\% \begin{array}{c} >C-C-CH_2Br \\ \quad \\ Br \quad O \end{array}$
	CCl ₄ † CH ₃ OH	40 100	60 0‡	23 0
	CCl ₄ CH ₃ OH	10 95	90 5	16 0
	CCl ₄ † CH ₃ OH	0 85	100 15	10 4
CH ₃ -CH ₂ -C(=O)-CH ₃	CCl ₄ CH ₃ OH	13 70	87 30	13 3
	CCl ₄ † CH ₃ OH	0 40	100 60	20 <5

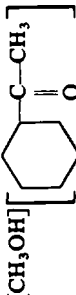
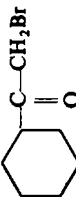
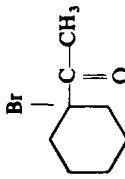
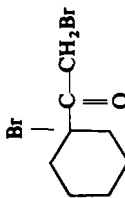
* La proportion de cétones dibromées est exprimée en pourcentage par rapport à l'ensemble. Les résultats pour les cétones monobromées représentent leurs pourcentages relatifs.

† référence¹⁴


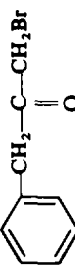
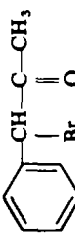
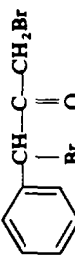
‡ O signifie indécidable par RMN. Nous avons vérifié, par chromatographie en phase gazeuse, que dans le cas de la bromation de l'acétylcyclohexane dans le méthanol, ceci correspond à moins de 1% de cétones bromées sur le cycle

TABLEAU 2. BROMATION DANS DU TÉTRACHLORURE DE CARBONE: INFLUENCE DU MÉTHANOL AJOUTÉ*

1. Acétylecyclohexane

$[\text{CH}_3\text{OH}]$ 			
0	40	60	23
0-16	76	24	14
0-78	91	9	10
2	96	4	7
~100	100	0	0
(Solvent: CH_3OH)			

2. Phénylacétone

$[\text{CH}_3\text{OH}]$ 			
0	0	100	20
0-16	17	83	6
0-49	25	75	5
1	30	70	13
2	33	67	12
~100	40	60	<5
(Solvent: CH_3OH)			

* La proportion de cétone dibromée est exprimée en pourcentage par rapport à l'ensemble. Les résultats pour les cétones monobromées représentent leurs pourcentages relatifs.

en faveur du méthyle est très importante, sinon totale, quand l'autre carbone est tertiaire. Elle diminue en peu quand il est secondaire comme l'indiquent les résultats obtenus avec la méthyléthylcétone; cependant, même dans ce cas, la méthode conserve un caractère préparatif.

Il faut également insister sur le fait que l'on évite, en opérant dans le méthanol, la formation de cétones polybromées, toujours présentes quand on conduit la réaction dans un autre solvant. Il s'en suit que, même dans le cas de cétones symétriques ou comportant une seule position énolisable, on a avantage à employer le méthanol. Les expériences décrites dans ce mémoire ont été généralement effectuées sur de faibles quantités de produit (de l'ordre de 0.4 mM). Mais nous avons vérifié sur quelques exemples que l'on obtient un résultat identique avec des quantités de cétones plus importantes en suivant le mode opératoire décrit dans la partie expérimentale. Soulignons qu'il est indispensable d'ajouter le brome, soit en une seule fois, soit par fractions importantes. Si on verse le brome goutte à goutte comme on le fait souvent, la proportion de bromométhylcétone diminue.* La bromation selon cette technique de diverses méthylcétone $R-CO-CH_3$ ($R=Me, Et, i-Pr, t-Bu$) effectuée sur des quantités de une à deux moles, a fourni les bromométhylcétone avec de très bons rendements.^{6, 7}

Dans le Tableau 2, nous avons résumé les expériences qui montrent l'influence de la présence de petites quantités de méthanol dans un autre solvant.

Le pourcentage de bromométhylcétone augmente si on ajoute au tétrachlorure de carbone de faibles quantités de méthanol et il atteint une valeur voisine de celle qu'on obtient dans le méthanol pur dès que le rapport [méthanol]/[cétone] est de l'ordre de deux. Les mêmes expériences effectuées dans l'éther conduisent à des résultats analogues. Donc si pour une raison quelconque il est impossible d'opérer dans le méthanol pur, il suffit d'en ajouter de petites quantités au milieu réactionnel pour orienter la réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les bromations dans CCl_4 sont conduites comme précédemment. Les cétones bromées sont dosées par RMN.^{1a}

Bromations dans le méthanol

MeOH est distillé deux fois sur Mg. La cétone (environ $0.4 \cdot 10^{-3}$ mole) est mise en solution dans 1 ml de MeOH anhydre. On ajoute en une fois la quantité stoechiométrique de Br_2 . La réaction est faite à temp ordinaire. Après décoloration, le mélange est systématiquement repris par l'eau (2 à 3 ml) afin d'hydrolyser les cétales bromés éventuellement formés. On agite pendant des temps variables. Avec l'acétylcyclohexane, l'acétylcyclopentane et la méthylisopropylcétone, on ne trouve pas trace de cétales bromés. Avec la méthyléthylcétone et la phénylacétone il faut ajouter environ 0.3 ml H_2SO_4 conc après addition d'eau et laisser agiter à froid respectivement 2 h et 15 h pour provoquer une hydrolyse totale. Après extraction et neutralisation de l'acide par $NaHCO_3$, la phase étherée, lavée quatre fois à l'eau pour éliminer le MeOH, est séchée sur Na_2SO_4 . L'éther est évaporé sous vide à froid et le produit brut est dosé par RMN.

Cette réaction peut être effectuée à une échelle préparative, à condition de ne pas opérer à une concentration trop élevée (< une mole par litre) et d'effectuer l'addition de Br_2 en une seule fois. Pour éviter une élévation trop importante de la temp il est préférable de refroidir la soln dans la glace avant l'addition de Br_2 .

Par exemple, on ajoute 6.30 g de Br_2 en une seule fois à 4.96 d'acétylcyclohexane dans 100 ml₃ de MeOH. Après décoloration on ajoute 100 ml d'eau puis 5 g $NaHCO_3$. On obtient ainsi après extraction 8.8 g de produit brut (uniquement souillé par des traces d'eau et de solvants) où la seule cétone bromée (décelable par RMN) est la bromométhylcétone.

* Nous remercions Mmes Le Ny et Guinsburg qui ont attiré notre attention sur ce point

Remerciements—Nous remercions très vivement Mm. C. Roussel et M. Chanon pour de fructueuses discussions et pour la communication de leurs résultats. Nous leur devons la confirmation que la méthode décrite est facilement applicable à la préparation de quantités importantes de bromométhylcétones.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ M. Gaudry et A. Marquet, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 4169 (1969);
- ² M. Gaudry et A. Marquet, *Ibid.*, 4178 (1969)
- ³ A. Marquet, M. Dvolaitzky, H. B. Kagan, L. Mamluk, C. Ouannes et J. Jacques, *Ibid.*, 1822 (1961)
- ⁴ M. Gaudry et A. Marquet, *Ibid.*, 1849 (1967)
- ⁵ E. W. Garbisch Jr., *J. Org. Chem.*, 2109 (1965)
- ⁶ M. Gaudry et A. Marquet, *Tetrahedron*, **26**, 5617 (1970)
- ⁷ C. Roussel et M. Chanon, communication personnelle
- ⁸ N. Spassky et J. P. Guette, communication personnelle