

ALKYLATION DE QUELQUES COMPOSÉS CARBONYLÉS PAR DES GROUPES TERTIAIRES. UTILISATION DE LA RÉACTION DE FRIEDEL-CRAFTS DANS LA SYNTHÈSE D'ÉSTERS ET DE CÉTONES ENCOMBRÉS

CLAUDE LION et JACQUES-EMILE DUBOIS*

Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes, Université Paris VII,
associé au CNRS, 1, rue Guy de la Brosse, 75005 Paris, France

(Received in France 4 February 1980)

Résumé— La t-alkylation des éthers d'énol triméthylsilyliques d'ester selon Friedel-Crafts permet la synthèse de nouveaux composés très encombrés. Une nouvelle méthode de préparation d'éthers d'énol triméthylsilyliques de cétones a été réalisée en utilisant l'amidure de sodium dans le diméthoxyéthane en présence de chlorure de triméthylsilyle, la t-butylation des structures autorise l'accès à de nouvelles cétones pentasubstituées. Les structures étudiées de plus en plus encombrées, permettent de déterminer les possibilités et les limites de la méthode.

Abstract— t-Alkylation of carboxylic esters *via* their ketene alkyl trimethylsilyl acetals by the Friedel-Crafts reaction allows the synthesis of new highly hindered compounds. A new route using sodium amide in dimethoxyethane, for the preparation of trimethylsilyl enol ethers of ketones, is described. The *α*-t-butylation of these compounds permits the synthesis of new crowded pentasubstituted ketones. The limits as well as the performance of the method have been studied.

La synthèse des dérivés carbonylés a fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces dernières années. Les nouvelles méthodes d'alkylation des cétones,¹ des acides et esters carboxyliques² récemment développées se sont avérées particulièrement efficaces. Ces méthodes se limitent néanmoins aux groupes alkyles primaires et secondaires et se heurtent aux difficultés ou à l'impossibilité d'introduire un groupe alkyle tertiaire.³

Quelques exceptions remarquables sont connues quant à l'alkylation de composés carbonylés par des groupes alkyles tertiaires: alkylation en milieu acide des cétones,³ action de l'homocuprate de tertiobutyl-lithium⁴ ou du tertiobutyl-9-bora-9-bicyclo-[3.3.1]nonane⁵ sur les dérivés carbonylés α -bromés.

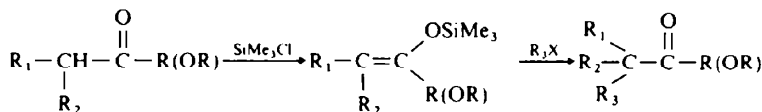
Le développement récent de la chimie des éthers d'énol triméthylsilyliques a permis d'accéder à une réaction d'alkylation particulièrement efficace: il s'agit d'une réaction de Friedel-Crafts⁶ qui s'effectue avec les halogénures d'alkyles tertiaires en présence de TiCl_4 , AlCl_3 , FeCl_3 , ZnBr_2 ou ZnCl_2 .⁷

triméthylsilyliques de cétones, intermédiaires susceptibles d'être alkylés par cette méthode: de nouvelles structures deviennent ainsi accessibles. La réaction a été décrite jusqu'à présent sur des cas simples et peu encombrés; ce travail permet grâce au choix des structures de plus en plus substituées de déterminer l'efficacité, les possibilités et les limites de la méthode.

RESULTS ET DISCUSSION

Synthèse des esters carboxyliques

Les esters primaires utilisés dans notre étude ont été préparés par estérification des acides commerciaux alors que les esters α,α -disubstitués ont été obtenus par alkylation des structures précédentes par les méthodes décrites précédemment.² La préparation des dérivés triméthylsilylés des esters 1 et 2 a été effectuée en présence de diisopropylamidure de lithium,^{2,8} avec le chlorure de triméthylsilyle alors que l'alkylation a été



Le nombre croissant des travaux publiés sur cette réaction,⁷ nous amène à décrire nos propres résultats dans ce domaine. Dans ce travail, la synthèse de nouveaux esters carboxyliques encombrés indispensables à différentes études menées au laboratoire, a été effectuée. Nous avons également développé une nouvelle méthode de préparation d'éthers d'énol

réalisée dans le dichlorométhane en présence de ZnCl_2 à température ambiante. Les structures utilisées dans cette étude et les résultats de nos expériences se trouvent dans le Tableau 1.

Nos résultats montrent que la synthèse de nouveaux esters α,α -disubstitués par deux groupes tertiaires est possible (expériences 4-6). Cette méthode d'alkylation

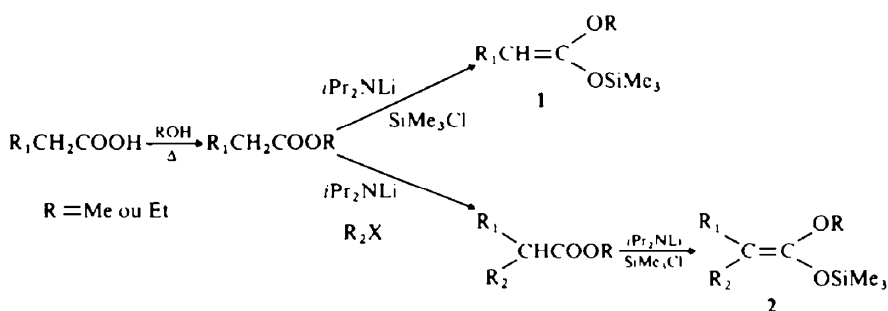
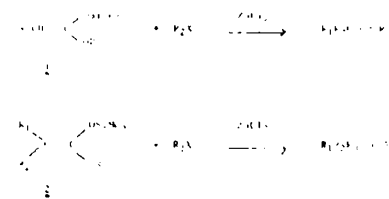


Schéma 1. Synthèse des dérivés triméthylsilylés des esters

Tableau 1. Synthèse des esters par alkylation des dérivés triméthylsilylés **1** et **2**

N°	ESTER	R ₁	R ₂	R ₃	Rend. (%)
1	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Me	16
2	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Et	1
3	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	iPr	16
4	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	nBu	63
5	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Ph	82
6	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Ph	12
7	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Ph	12
8	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Ph	12
9	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Ph	12
10	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Ph	12
11	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Ph	12
12	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Ph	12
13	tBuMeCHCOOMe	tBu	Me	Ph	12

présente un grand avantage sur la séquence précédemment décrite par Newman¹⁰ *via* tBu₂C=O; tBu₂C(OH)Me; tBu₂C=CH₂; tBu₂CH-CH₂OH; tBu₂CHCOOH et tBu₂CHCOCl; elle est en effet beaucoup moins laborieuse et donne de meilleurs rendements (60% au lieu de 20%), tout en gardant son caractère général.

L'isopropylation est également possible par cette méthode mais semble beaucoup plus délicate (expériences 2, 8 et 10).

Les expériences 3 à 6 semblent indiquer l'absence d'effets stériques importants dans la synthèse des esters α,α -disubstitués: néanmoins appliqués à la préparation d'acétates α -trisubstitués à partir des structures secondaires correspondantes, la réaction s'avère plus difficile et dans le cas de tBuPrEtCCOOEt moins pertinente que l'alkylation selon Schlessinger^{2a,d} (rendements respectifs 31% et 83%). Elle trouve même ses limites au stade actuel de notre travail dans l'impossibilité d'obtenir tBu₂MeCCOOEt (expérience 12), structure la plus encombrée actuellement accessible.¹¹ L'utilisation d'une température réactionnelle plus élevée (reflux) ou de quantités stoechiométriques d'acide de Lewis ne permet guère l'accès à cette structure même après quelques semaines de réaction: seul l'ester de départ est récupéré après hydrolyse. L'introduction d'un groupe t-butyl dans le dérivé triméthylsilylé de

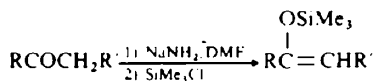
tBuMeCHCOOMe semble donc impossible vraisemblablement pour des raisons d'encombrement stérique.

Synthèse de cétones

L'alkylation de cétones se heurte aux mêmes difficultés que celle des esters carboxyliques: difficultés sinon impossibilité d'introduction d'un groupe alkyle tertiaire dans la structure intermédiaire. Aussi la réaction de Friedel-Crafts nous semblait intéressante: permettant l'introduction régiospécifique d'un groupe t-butyle,^{7b} elle est donc susceptible de conduire à quelques nouvelles cétones RCOCH*i*Pr*t*Bu (ijkl) (2221)¹² et RCOCH*t*Bu₂ (ijkl) (2222) difficiles à obtenir par d'autres méthodes.⁴ Afin d'éviter les problèmes d'orientation dans la formation de l'éther d'énol triméthylsilylé (cette orientation est en effet α ou α' selon les conditions opératoires),¹³ le groupe R de la cétone de départ a été pris tertiaire.

De nombreuses méthodes de préparation des éthers d'énol triméthylsilylés de cétones ont été développées au cours de ces dernières années. Généralement la réaction fait intervenir une base et le chlorure de triméthylsilyle sur le composé carbonyle (cétone ou aldéhyde) Et₃N dans le DMF,¹³ iPr₂NLi dans le DME,¹³ KH dans le THF,¹⁴ LiH, NaH ou KH dans l'hexane, le toluène, le dioxane.^{15,16} Les dernières méthodes utilisant les hydrures métalliques sont particulièrement efficaces.

Nous montrons que les conditions optimales de l'alkylation des cétones par les halogénures d'alkyle, NaNH₂ dans le DME à reflux,¹⁷ permet également l'accès aux dérivés silylés après addition de chlorure de triméthylsilyle. Ces conditions jamais exploitées jusqu'à présent, donnent des rendements voisins de ceux obtenus avec les méthodes utilisant les hydrures KH ou NaH.¹⁵



La synthèse des cétones intermédiaires RCOCH₂R' a été réalisée par condensation d'un organomagnésien sur le chlorure d'acide en présence de sel de cuivre^{2a,4a} alors que l'alkylation a été effectuée en présence de TiCl₄ à -45° dans le dichlorométhane.⁷ Les structures de plus en plus encombrées de cétones obtenues et les résultats de nos expériences se trouvent dans le Tableau 2.

L'alkylation selon Friedel-Crafts des éthers d'énol est une voie de synthèse particulièrement intéressante.

Tableau 2. t-Butylation de cétones via leur éther d'énol par tBuCl dans CH₂Cl₂ en présence de TiCl₄ à -45
$$\text{RCO}-\text{CH}_2\text{R}' \xrightarrow[2) \text{tBuCl}-\text{TiCl}_4]{1) \text{Me}_3\text{SiCl}-\text{Base}} \text{R}_1\text{CO}-\text{CH} \begin{matrix} \text{tBu} \\ \text{R}' \end{matrix}$$

exp	cétone de départ	produit	DEL	Rdt (%)
13	tBuCOMe	tBuCOCH ₂ tBu	(3000) (1111)	35
14	tBuCOEt	tBuCOCHMe tBu	(3000) (2111)	63
15	tBuCOiPr	tBuCOCHEt tBu	(3000) (2211)	62
16	tBuCOiBu	tBuCOCHiPr tBu	(3000) (2221)	46
17	tBuCOncOPen	tBuCOCHtBu ₂	(3000) (2222)	12
18	tAmCOiBu	tAmCOCHiPr tBu	(3100) (2221)	22
19	Et ₃ CCOncOPen	Et ₃ CCOCHtBu ₂	(3300) (2222)	10
20	tBuiPrMeCCOiBu	tBuiPrMeCCOCHiPr tBu	(3221) (2221)	4
21	tBuiPrMeCCOncOPen	tBuiPrMeCCOCHtBu ₂	(3221) (2222)	0
22	tBuEt ₂ CCOiBu	tBuEt ₂ CCOCHiPr tBu	(3311) (2221)	6
23	tBuEt ₂ CCOncOPen	tBuEt ₂ CCOCHtBu ₂	(3311) (2222)	0
24	tBuiPrEtCCOiBu	tBuiPrEtCCOCHiPr tBu	(3321) (2221)	0

elle permet la tertiobutylation des cétones avec d'assez bons rendements (expériences 13-16) dans le cas les moins encombrés. La réaction semble néanmoins beaucoup plus sensible à l'encombrement stérique de l'éther d'énol: en effet, les rendements baissent de 22 à 4% pour devenir nuls (expériences 18, 20, 22 et 24): seules les cétones de départ sont récupérées après hydrolyse, dans ces dernières expériences.

Cette méthode permet l'accès à des traces -CHiPr tBu (2221) et CHtBu₂ difficiles à obtenir par les autres méthodes.^{4,5} Ainsi si la tertiobutylation directe de Et₃CCOCH₂tBu (3300) (1111) en présence de base, n'est guère possible pour des raisons évidentes (séquence A, Schéma 2), il en est de même des alkylations de l' α -bromocétone correspondante par l'homocuprate de tertiobutylolithium⁴ ou le tertiobutyl-9-bora-9-bicyclo[3.3.1]nonane⁵ pour des raisons d'encombrement stérique (voie B, Schéma 2); cette réaction est néanmoins possible via l'éther d'énol triméthylsilylique avec 10% de rendement (Tableau 2: voie C, Schéma 2) et conduit ainsi à la cétone Et₃CCOCHtBu₂ (3300) (2222). Cette séquence permet également pour la première fois l'accès aux cétones du type tBuEt₂CCOCHiPr tBu (3311) (2221) et tBuiPrMeCCOCHiPr tBu (3221) (2221) (expériences 20 et 22).

Dans ce travail, nous avons exploité la tertiobutylation selon Friedel-Crafts d'esters ou de cétones sous

forme de leurs éthers d'énol triméthylsilyliques. La réaction permet l'accès à de nouveaux composés carbonyles (esters et cétones) particulièrement encombrés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL C 60 HL (solvant CCl₄, le TMS étant pris comme référence dans les composés ne contenant pas le groupe -SiMe₃). Les spectres IR ont été effectués sur un appareil Perkin Elmer 225, alors que les spectres de masse ont été pris sur un appareil JEOL D 100.

Synthèse des esters

Synthèse des esters intermédiaires. La synthèse des esters iPrCH₂COOMe et tBuCH₂COOMe a été réalisée par estérification des acides commerciaux correspondants. La préparation des esters α,α -disubstitués a été effectuée par alkylation des structures précédentes par les méthodes décrites précédemment.^{2a,d} Le tableau 3 résume nos résultats. Les spectres IR et RMN sont en accord avec les structures.

Alkylation des esters. Formation des dérivés silylés. Toutes les manipulations s'effectuent sous atmosphère inerte avec une agitation magnétique. On opère de la manière décrite dans la littérature⁸ pour les esters α -monosubstitués. Dans un ballon tricol contenant 14 ml (0,1 mole) d'amine iPr₂NH, fraîchement distillée dans 50 ml de THF anhydre, on ajoute 0,1 mole de nBuLi à -25°. A cette solution, on additionne à -78°, 0,1 mole d'ester, conserve la solution à cette

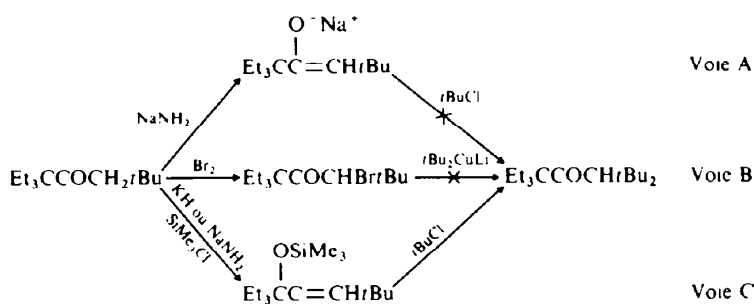
Schéma 2. Voie privilégiée de synthèse de la cétone Et₃CCOCHtBu₂ (3300) (2222)

Tableau 5. Propriétés des nouvelles cétones synthétisées

[illegible]

Les constantes physico-chimiques des autres cétones sont en excellent accord avec ceux de la littérature.^{4,21,22}

dans 20 ml de CH_2Cl_2 , refroidie à -78° . On laisse revenir le mélange réactionnel à -45° et continue l'agitation pendant une heure. On isole de la manière habituelle¹² la cétone. Les propriétés physiques des composés se trouvent dans le tableau 5.

BIBLIOGRAPHIE

- dans 20 ml de CH_2Cl_2 refroidie à -78°C . On laisse revenir le mélange réactionnel à -45°C et continue l'agitation pendant une heure. On isole de la manière habituelle¹⁴ la cétone. Les propriétés physiques des composés se trouvent dans le tableau 5.
- ### BIBLIOGRAPHIE
- ¹C. Lion, Panaye et J. E. Dubois, résultats inédits. J. E. Dubois et A. Panaye, *Tetrahedron Letters* 1501, 3275 (1969).
 - ²C. Lion, J. E. Dubois et Y. Bonzougou, *J. Chem. Res. (S)* 46, (M) 826 (1978); "R. J. Cregge, J. L. Hermann, C. S. Lee, J. E. Richman et R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Letters* 2425 (1973); "J. L. Hermann et R. H. Schlessinger, *Ibid.* 2429; "J. E. Dubois et J. MacPhee, *J. Chem. Soc. Perkin I* 694 (1977).
 - ³H. O. House, *Modern Synthetic Reactions* (2nd Edn), Chap. 9, p. 492. Benjamin, Menlo Park (1972).
 - ⁴J. E. Dubois, C. Lion et M. Moulineau, *Tetrahedron Letters* 177 (1971); "J. E. Dubois et C. Lion, *C. R. Acad. Sci.* 272C, 1377 (1971); "Tetrahedron 31, 1227 (1975); "J. E. Dubois, P. Fournier et C. Lion, *Tetrahedron Letters* 4265 (1975); "C. Lion, *C. R. Acad. Sci.* 284C, 893 (1977).
 - ⁵J. E. Dubois, J. J. Katz et C. Lion, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 693 (1977).
 - ⁶La réaction de Friedel-Crafts des éthers d'énol a été étudiée avec d'autres nucléophiles: E. Nakamura, T. Murofushi, S. Shimizu et I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 2346 (1976); E. Nakamura et I. Kuwajima, *Ibid.* 99, 961 (1977).
 - ⁷M. T. Reetz et K. Schwellus, *Tetrahedron Letters* 1455 (1978); "T. H. Chan, I. Paterson et J. Pinsonnault, *Ibid.* 4183 (1977); "M. T. Reetz, W. F. Maier, *Ang. Chem. Int. Ed.* 17, 48 (1978); "M. T. Reetz, I. Chatzigiorgidis, U. Lowe et W. F. Maier, *Tetrahedron Letters* 1427 (1979); "M. T. Reetz, S. Hüttenchain, P. Walz et U. Lowe, *Ibid.* 4971 (1979).
 - ⁸C. Ainsworth, F. Chen et Y. N. Kuo, *J. Organometallic Chem.* 46, 59 (1972).
 - ⁹AdBr: Bromo-I adamantane. Ce composé a été obtenu par bromation de l'adamantane. S. Landa, S. Kriegl et F. Knobloch, *Chem. Listy* 48, 61 (1954).
 - ¹⁰M. S. Newman, A. Arkell et T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 2498 (1960).
 - ¹¹Cette structure a été obtenue à partir de $\text{t-Bu}_3\text{CHCOOMe}$, cf. Ref. 10 et M. S. Newman et A. Leegarter, *J. Org. Chem.* 33, 2144 (1968).
 - ¹²Une cétone est décrite par son descripteur topologique uniligne numérique DEL qui rend compte de l'existence du foyer $\text{FO} = \text{C}^\circ\text{CO}-\text{C}^\circ$ et des atomes de l'environnement ordonné en module E_n concentrique (ELCO), isodistant du foyer et qui comprend deux rangs d'atomes A_i et B_i . Les différents groupes alkyles sont numérisés sous leur forme générale (1°) (tjk1), mais on les simplifie ici en omettant le premier carbone appartenant au foyer, carbone du groupe alkyle ex: $\text{CHMe}_2 = (1^\circ)$ (2000) qui s'écrit (2000). J. E. Dubois et H. Viellard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 900 (1968); J. E. Dubois et D. Laurent, *Ibid.* 2449 (1969).
 - ¹³H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall et H. Olmstead, *J. Org. Chem.* 34, 2324 (1969).
 - ¹⁴C. A. Brown, *Ibid.* 39, 1324 (1974).
 - ¹⁵P. F. Hudrick et J. M. Takacs, *Ibid.* 43, 386 (1978).
 - ¹⁶Une excellente mise au point sur la préparation de ces composés a été réalisée: J. K. Rasmussen, *Synthesis* 91 (1977).
 - ¹⁷Ce milieu a été utilisé dans l'alkylation des cétones par les halogénures d'alkyles. Voir Ref. 1.
 - ¹⁸F. C. Whitmore et W. S. Forster, *J. Am. Chem. Soc.* 64, 2966 (1942).
 - ¹⁹R. C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics* (53rd Edn). The Chemical Rubber Co., Cleveland 1972-1973.
 - ²⁰C. G. Overberger et M. B. Birenbaum, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 3295 (1952).
 - ²¹M. Boussu, Thèse Université de Paris 1973.
 - ²²C. Lion et J. E. Dubois, *J. Chem. Res. (S)* 44, (M) 565 (1980).