

ETUDE STEREOCHIMIQUE DE L'ALKYLATION D'ANIONS PAR DES DERIVES *p*-NITROBENZyliQUES OPTIQUEMENT ACTIFS¹

COMPETITION S_N2-S_{NR}1

D. CABARET,* N. MAIGROT et Z. WELVART†
GR No. 12, CNRS, 2, rue H. Dunant, 94320 Thiais, France

(Received in France 23 July 1984)

Abstract—Competition between S_{NR}1, S_N2 and S_{RR}2 mechanisms is discussed according to the stereochemical results in the alkylation of anions by optically active secondary *p*-nitrobenzyl reagents. Results from alkylation of the anions of benzyloxyacetonitrile C and α-aminonitrile A by *p*-nitrobenzyl chloride 2 rule out S_N2 and S_{RR}2 mechanisms. On the other hand, the S_N2 process becomes exclusive in O- and C-alkylation of the acetoacetic ester anion B by the *p*-nitrobenzyl phosphonium salt, and this result shows that it is possible to obtain *p*-nitrobenzyl alkylation products without racemisation. C-Alkylation of the anion B by halide 2 involves an S_N2-electron transfer competition. The whole result illustrates that the stereochemical method provides precise information on the mechanism of these reactions.

Résumé—La compétition entre les mécanismes S_{NR}1, S_N2 et S_{RR}2 dans les réactions d'alkylation d'anions par des réactifs *p*-nitrobenzyl secondaires chiraux est discutée en fonction des résultats stéréochimiques obtenus. Il est possible d'écartier les mécanismes S_N2 et S_{RR}2 dans l'alkylation des anions facilement oxydables du phénylacétonitrile C et de l'α-aminonitrile A par le chlorure *p*-nitrobenzyl 2. Par contre, seul le mécanisme S_N2 intervient dans l'alkylation de l'anion de l'acétylacétate de méthyle B par le sel de phosphonium *p*-nitrobenzyl, aussi bien pour la C- que pour la O-alkylation; il est donc possible d'obtenir l'alkylation par des dérivés *p*-nitrobenzyl chiraux sans racémisation. Enfin, une compétition entre plusieurs mécanismes intervient pour la C-alkylation de l'anion B par le chlorure 2. L'ensemble des résultats montre que l'étude stéréochimique permet une approche précise du mécanisme de la réaction.

Les réactions de substitution radicalaire en chaîne, S_{NR}1, ont fait l'objet de plusieurs revues, aussi bien en série aromatique² qu'en série aliphatique.^{3,4} Kornblum a été l'un des premiers à étudier ces réactions lorsque le nucléofuge est porté par un carbone saturé. Bien que mises en évidence, au départ, principalement avec des agents alkylants *p*-nitrobenzyl, ces réactions se sont développées du point de vue synthétique avec d'autres modèles.^{5,6} Le mécanisme de la substitution S_{NR}1 tel qu'il a été proposé simultanément par Kornblum *et al.*⁷ et Russel et Danen⁸ est représenté dans le Schéma 1A.

Dans certaines réactions d'alkylation, un tel mécanisme peut entrer en compétition avec deux autres mécanismes représentés également dans le Schéma 1. Le mécanisme S_N2 (B) qui intervient par exemple dans l'alkylation d'anions ambidents: la C-alkylation se faisant préférentiellement par la voie S_{NR}1, la O-alkylation par la voie S_N2.^{9,10} Le mécanisme S_{NR}2 (C),¹¹ proposé récemment par Russell *et al.*, qui implique dans la chaîne radicalaire une substitution bimoléculaire.¹²

Diverses méthodes peuvent servir à distinguer les mécanismes S_N2 et S_{NR}1. Parmi celles-ci, la stéréochimie a été très peu utilisée.^{13,14} un seul exemple est signalé avec un dérivé optiquement actif *p*-nitrobenzyl, mais tertiaire pour lequel un processus S_N2 est très défavorisé. L'emploi de réactifs chiraux a déjà été rapporté dans des réactions différentes pour distinguer entre un mécanisme radicalaire ou ionique¹⁵

ou pour mettre en évidence une compétition entre deux mécanismes S_N2 et transfert d'électron.¹⁶ Dans ce travail nous avons utilisé des dérivés alkylants *p*-nitrobenzyl chiraux secondaires afin d'être dans des conditions plus favorables à l'intervention de mécanismes concertés S_N2 et S_{NR}2, et d'être ainsi en mesure de préciser si le mécanisme S_{NR}2 est aussi courant que le mécanisme S_{NR}1, et s'il est possible de mettre en évidence une compétition entre les mécanismes S_N2 et S_{NR}1 dans une même réaction d'alkylation. Par ailleurs, cette étude nous permettra de comparer la méthode stéréochimique que nous utilisons, à d'autres critères de détermination de mécanismes radicalaires tels que les cyclisations de radicaux δ-éthyléniques¹⁷ ou la formation de dimères.

Nous avons utilisé deux réactifs alkylants optiquement actifs: l'α-chloro *p*-nitrophényléthane 2 qui peut réagir par le mécanisme S_N2 puisque secondaire, mais aussi par le mécanisme S_{NR}1 puisque le chlore est un mauvais groupe partant pour les réactions procédant par le mécanisme S_N2,^{3a} le sel de phosphonium dérivé du α-(*p*-nitrophenyl)-ethanol 1, dans la réaction d'alkylation de Mitsunobu.¹⁸ Dans cette réaction, le groupe partant est le groupe OPPh₃ qui contrairement au chlore doit être un bon groupe partant pour le mécanisme S_N2.

On s'attend donc dans le cadre d'une compétition entre les mécanismes S_N2 et S_{NR}1 à favoriser le mécanisme S_N2 avec le chlorure 2 par rapport au réactif tertiaire,¹³ et à le favoriser encore plus avec le sel de phosphonium.

L'étude stéréochimique de l'alkylation par les réactifs précédents a porté sur les trois anions suivants.

† Décédé le 21 Avril 1984.

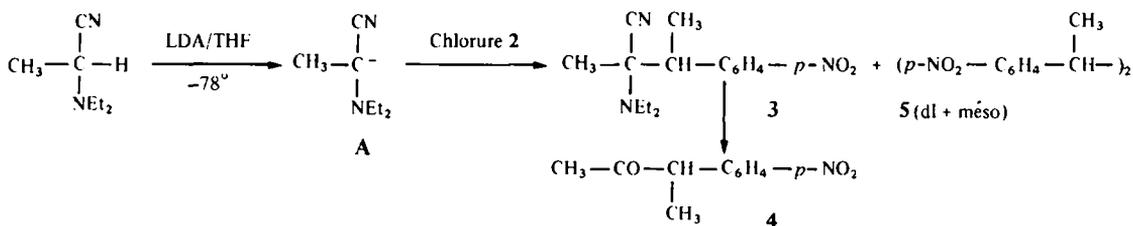


Schéma 3.

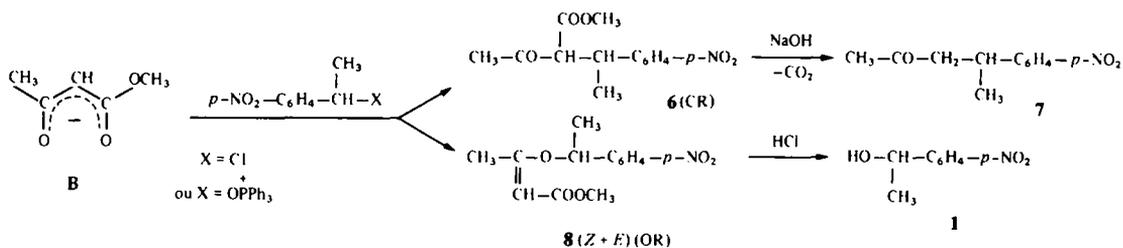


Schéma 4.

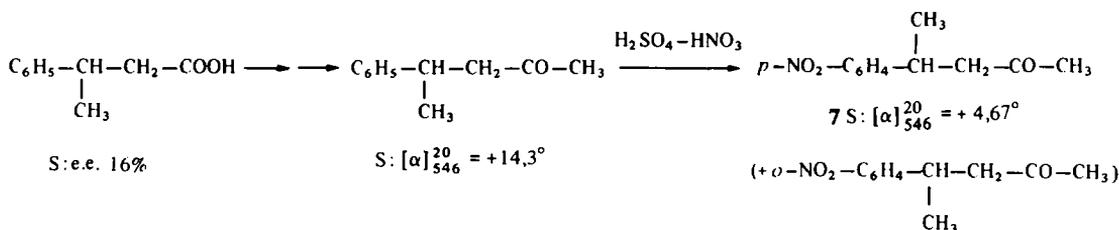


Schéma 5.

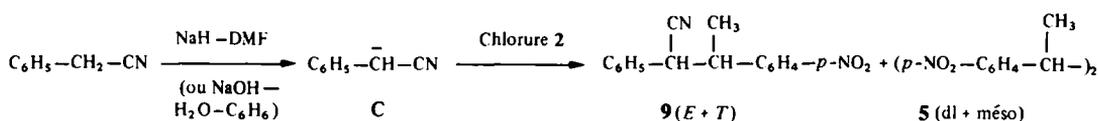


Schéma 6.

cation et décarboxylation à la cétone **7** dont la configuration absolue et la pureté optique ont été établies à partir de l'acide β -phénylbutyrique S^{30} d'après les réactions suivantes (Schéma 5).

Les rendements en produits de C- et O-alkylation, ainsi que les puretés optiques (ou e.e.) des produits obtenus dans les réactions d'alkylation de l'anion **B** figurent dans le Tableau 1.

Alkylation du phénylacétonitrile

Nous avons effectué l'alkylation de l'anion **C** dérivé du phénylacétonitrile par le chlorure **2** dans les conditions décrites par Barreau et Julia²² (Schéma 6).

Dans ces réactions il y a également formation du dimère **5** et des deux isomères d'alkylation **9** érythro et thréo en quantités variables selon les conditions expérimentales (voir Tableau 1). Les isomères érythro et thréo sont facilement purifiés par chromatographie.

Nous considérerons que l'isomère thréo est l'isomère le plus stable. L'équilibration en milieu basique dans l'eau lourde d'un mélange *E/T* de 70/30 conduit à un mélange 15/85, il y a deutériation complète sur le carbone en α du groupement CN, mais sans incorporation de deutérium en position benzylique sur le carbone asymétrique. On peut donc conclure qu'il n'y a pas racémisation du produit dans les conditions expérimentales. L'excès énantiomérique sur l'isomère thréo peut être déterminé directement par RMN à l'aide du complexe chiral $\text{Eu}(\text{dcm})_3$.³¹

L'ensemble des résultats stéréochimiques de ces alkylations est rapporté dans le Tableau 1.

RESULTATS

Les résultats du Tableau 1 apportent deux renseignements qui sont en fait complémentaires:

Tableau 1

Exp. No.	Agent alkylant ^a		Conditions expérimentales ^b			Produits obtenus				
	Anion	Conf.	e.e. initial	e.e. final	Solvant	T°	Temps	Conf.	e.e.	% ^c
1	A	2S	48	46	THF	-78	1h	3 → 4	0	31
2	A	2S	48					5 dl (+ méso)	0	35
								3 → 4	0	20
3	B	1R	48	46	THF	20	1h	5 dl (+ méso)	0	55
								8E → 1S (e)	43	7
4	B	1R	42		THF	20	1 h	8Z → 1S (e)	39	6
								6 → 7R	46	9
								8E → 1S (e)	36	
6	B	2R	35	13	DMF	20	4 j	6 → 7R	8	32
7	B	2S	48			- ^f		6 → 7S	3	15
8	B	2S	48			- ^g		6 → 7S	4	15
9	C	2R	35		DMF	20	18 h	9E	0	22
10	C	2S	48		H ₂ O/C ₆ H ₆	20	18 h	9T	0	26
								5 dl (+ méso)	0	13
								9E traces		
								9T	0	20
								5 dl (+ méso)	0	37

^a Dans le cas du composé 2, l'e.e. est déduit de celui de l'alcool à partir duquel il est obtenu dans les conditions de Brett *et al.*²⁶ Dans les expériences 3 et 4, l'agent alkylant est le sel de phosphonium de l'alcool 1.

^b Expériences conduites sous argon, à l'abri de la lumière, réactifs mol à mol.

^c Les rendements indiqués correspondent aux produits isolés. Dans les expériences 3 et 4 il se forme d'autres produits.³²

^d Mêmes conditions que 1 avec un rapport molaire A/2 = 10/1.

^e L'hydrolyse de l'isomère E nécessite 24 h (celle de l'isomère Z 48 h). On sait que l'alcool 1 obtenu perd 10% de son e.e. quand il est placé dans les conditions d'hydrolyse.

^f Mêmes conditions que 5 en ajoutant 5% mol de *p*-dinitrobenzène par mol d'anion.

^g Mêmes conditions que 5 en ajoutant 5% mol de galvinoxyle par mol d'anion.

d'une part, la présence ou non de dimères formés par voie radicalaire à partir de l'agent alkylant *p*-nitrobenzyle, d'autre part l'e.e. des produits d'alkylation obtenus, les produits racémiques correspondant à des produits formés par des intermédiaires radicalaires.

L'alkylation de l' α -aminonitrile à basse température conduit à des dimères 5 et au produit C-alkylé 3 entièrement racémique, bien que l'halogénure ne se racémise pratiquement pas dans ces conditions (exp. 1). L'utilisation d'un gros excès d'anion ne modifie pas les résultats stéréochimiques (exp. 2).

L'alkylation de l'acétylacétate de méthyle par le sel de phosphonium de l' α -(*p*-nitrophenyl)-éthanol 1 (exp. 3-4) se fait sans formation de dimères 5; l'alcool 1 et la cétone 7, résultant respectivement des produits de O- et C-alkylation, sont obtenus avec inversion de configuration.³³ La racémisation, faible par rapport à la pureté optique du réactif utilisé, est comparable à ce que nous avons observé précédemment avec d'autres alcools pour cette même réaction.²¹ Sachant que l'hydrolyse des produits de O-alkylation provoque une racémisation non négligeable de l'alcool 1 formé (voir note e du Tableau 1), la différence d'e.e. entre les produits formés ne résulte pas de la réaction d'alkylation, mais de l'hydrolyse.

L'alkylation de l'acétylacétate de méthyle par le

chlorure 2 conduit uniquement aux produits C-alkylés 6, avec une inversion partielle de configuration, et absence totale de dimère 5 et de produit O-alkylé 8 (exp. 5 à 8). Nous avons vérifié que, dans les conditions de la réaction, il n'y avait pas transformation du produit O-alkylé en produit C-alkylé. On sait que le chlorure 2 se racémise au cours du temps par la réaction de Finkelstein,³⁴ mais la p.o. du chlorure récupéré en fin de réaction (exp. 6) reste supérieure à l'e.e. du produit de C-alkylation obtenu. L'utilisation de capteur d'électrons ou de piège à radicaux³ comme le paradinitrobenzène (exp. 7) ou le radical galvinoxyle (exp. 8) ne provoque pas d'augmentation de l'e.e. du produit C-alkylé, comme on s'y attendait en défavorisant les réactions par TE, mais plutôt une diminution.

L'alkylation du phénylacétonitrile dans le DMF conduit aux deux isomères d'alkylation 9 erythro et thréo dans un rapport 45/55, à côté du dimère 5. En milieu biphasique on obtient les mêmes produits, le rapport 9E/9T correspond dans ce cas à l'équilibre en milieu basique entre les deux isomères 15/85 (exp. 10). Dans les deux cas, les produits d'alkylation 9 ont des pouvoirs rotatoires nuls. Ne connaissant pas les valeurs $[\alpha]$ de ces produits 9 dédoublés, nous avons effectué leur spectre de RMN en présence du complexe chiral Eu(dcm)₃.³¹ Nous avons montré ainsi que l'isomère 9T était racémique. Sachant que dans les conditions de

transfert de phase on a un équilibre non racémisant entre les deux isomères **9E** et **9T**, on peut en conclure que **9E** est également racémique, bien que le complexe $\text{Eu}(\text{dcm})_3$ ne permette pas de doser les deux énantiomères de **9E**.

DISCUSSION

A la lumière des résultats stéréochimiques obtenus dans ces alkylations nous discuterons d'abord de la participation du mécanisme $\text{S}_{\text{NR}2}$, ensuite de l'influence de l'anion et du groupe partant sur le mécanisme de la réaction d'alkylation.

Mécanisme $\text{S}_{\text{NR}2}$

L'alkylation par le mécanisme $\text{S}_{\text{NR}2}$ (étape b' du Schéma 1), suggère la possibilité d'obtenir des produits de réaction avec inversion de configuration. En effet, un tel mécanisme peut procéder soit d'une manière concertée comparable à la $\text{S}_{\text{N}2}$, soit par un intermédiaire en cage $[\text{X}^- \text{R}^- \text{Nu}^+]$ tel que le propose Russell *et al.*,¹² or les recombinaisons en cage donnent généralement une forte conservation de l'activité optique.³⁵

La durée de vie relativement longue (10^{-4} sec) du radical anion *p*-nitrobenzylique³⁶ lui permet effectivement de réagir avec un anion selon l'étape b'. Comme nous l'avons déjà dit la compétition entre les étapes b, c et b' peut être étudiée dans les réactions pour lesquelles le radical anion RX^\cdot doit se former facilement et a la possibilité d'évoluer de deux manières différentes: soit vers la formation du radical R' en libérant le Cl^- (étape c), le radical pouvant conduire au produit alkylé (étape c et d), ou à la formation de dimères **5**; soit vers la formation directe du produit alkylé par la voie b'.

Les expériences 1-2 et 9-10 (alkylation des anions A et C) pour lesquelles on observe la formation des dimères **5** procèdent donc par l'intermédiaire du radical anion RX^\cdot . Dans l'expérience 2, le radical anion, qui a une durée de vie assez longue, a la possibilité de rencontrer un anion, lequel se trouve en gros excès. Les conditions favorables au mécanisme $\text{S}_{\text{NR}2}$ sont réalisées. Le fait que l'on obtienne uniquement des produits d'alkylation racémiques dans ces expériences, et notamment dans l'expérience 2, indique que l'on peut exclure la participation de la $\text{S}_{\text{NR}2}$ dans ces cas.

Influence de la nature de l'anion et du nucléofuge

Nous avons tenu compte dans la discussion de la réaction de Finkelstein³⁴ qui conduit à une racémisation des produits formés, ces derniers ne se racémisant pas dans les conditions expérimentales, comme nous l'avons montré.

Réaction entre un anion facilement oxydable et le chlorure 2 p-nitrobenzylique. L'utilisation dans la même réaction d'un anion facilement oxydable comme l'anion de l' α -aminonitrile A ou du phénylacétonitrile C, et d'un agent alkylant *p*-nitrobenzylique ayant un mauvais groupe partant comme le chlorure **2** devrait favoriser une réaction par transfert électronique. La formation des dimères **5** est en faveur du mécanisme $\text{S}_{\text{NR}1}$ mais ne permet pas à elle seule d'exclure la participation d'autres réactions. Le fait que les produits d'alkylation obtenus dans les expériences 1-2 et 9-10 soient entièrement racémiques permet de conclure à l'absence des mécanismes $\text{S}_{\text{N}2}$ et $\text{S}_{\text{NR}2}$.

En ce qui concerne l'alkylation du phénylacétonitrile

en phase homogène et en milieu biphasique, quoique la proportion des divers produits formés varie, comme il a été observé par ailleurs,²² il est intéressant de souligner les résultats stéréochimiques strictement identiques dans les deux cas.

Par conséquent, l'obtention de produits racémiques dans l'alkylation d'un anion facilement oxydable par un dérivé *p*-nitrobenzylique secondaire chiral ayant un mauvais groupe partant permet de conclure à l'alkylation par le seul mécanisme $\text{S}_{\text{NR}1}$.

Réaction entre l'anion de l'acétylacétate de méthyle et le sel de phosphonium de l'alcool p-nitrobenzylique 1. Contrairement aux résultats précédents, dans les expériences 3 et 4 les deux produits de C- et O-alkylation se font avec inversion presque totale de la configuration, la différence de pureté optique entre les produits C- et O-alkylés résultant uniquement de la racémisation observée dans les conditions d'hydrolyse des produits O-alkylés. Les résultats stéréochimiques sont comparables à ceux que nous avons obtenus avec d'autres alcools.²¹ La réaction d'alkylation par la méthode de Mitsunobu dans laquelle le nucléofuge est le groupe OPPh_3 procède donc uniquement par la voie $\text{S}_{\text{N}2}$, même avec un substrat *p*-nitrobenzylique.

Ce résultat stéréochimique confirme l'importance du groupe nucléofuge. Il montre que le groupe OPPh_3 est un bon groupe partant qui oriente la réaction d'alkylation uniquement vers le mécanisme $\text{S}_{\text{N}2}$, même avec un réactif alkylant *p*-nitrobenzylique, et cela même pour la C-alkylation.

Réaction entre l'anion de l'acétylacétate de méthyle et le chlorure p-nitrobenzylique 2. En ce qui concerne l'alkylation de l'acétylacétate de méthyle par le chlorure **2** (exp. 5 à 8), d'après les résultats de Kornblum *et al.*,⁹ et plus récemment ceux de Norris *et al.*,¹⁰ on s'attendait à ce que la réaction conduite au produit O-alkylé par $\text{S}_{\text{N}2}$ avec inversion de configuration et au produit C-alkylé avec racémisation par transfert d'électron.

L'absence de produit O-alkylé ne permet pas de vérifier la présence du seul mécanisme $\text{S}_{\text{N}2}$ pour la O-alkylation. Par contre, le fait que le produit C-alkylé soit obtenu avec 20% d'inversion, malgré la racémisation du chlorure qui n'a plus que 37% de son activité optique initiale en fin de réaction, indique une participation du mécanisme $\text{S}_{\text{N}2}$ pour la C-alkylation, à côté du mécanisme $\text{S}_{\text{NR}1}$. L'utilisation d'inhibiteurs radicalaires (exp. 7 et 8) conduit à des résultats inattendus. Ces inhibiteurs utilisés pour réduire la réaction par TE auraient dû provoquer une augmentation de l'inversion de configuration. Le phénomène observé, quoique peu net va plutôt en sens inverse. Dans ce cas, la participation du processus $\text{S}_{\text{NR}2}$ qui serait inhibé plus facilement que le processus $\text{S}_{\text{NR}1}$ pourrait expliquer les résultats obtenus.

En conclusion, l'utilisation de modèles chiraux dans la réaction de Kornblum nous a permis de préciser des points importants sur le mécanisme de la réaction. Elle a permis de confirmer le rôle de l'anion aussi bien que du groupe nucléofuge sur l'évolution de la réaction. Cette méthode d'étude complète avantageusement les critères utilisés habituellement pour la détection du mécanisme $\text{S}_{\text{NR}1}$. La pureté optique des produits formés apporte dans la plupart des cas, des renseignements plus précis que la nature de ces produits sur la compétition des mécanismes $\text{S}_{\text{N}2}$ et $\text{S}_{\text{NR}1}$. De plus, nous avons pu conclure à l'absence totale de $\text{S}_{\text{N}2}$ et de $\text{S}_{\text{NR}2}$ dans les réactions entre des anions facilement

oxydables et un chlorure *p*-nitrobenzylique, ainsi qu'à l'absence de S_{NR} 1 dans l'alkylation de l'anion ambident de l'acétylacétate de méthyle par le sel de phosphonium de l'alcool *p*-nitrobenzylique, même pour la C-alkylation.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil Perkin-Elmer 141 M; les spectres de RMN-¹H ont été enregistrés en solution dans $CDCl_3$ (TMS, $\delta = 0$), sur appareil Varian T60 (60 MHz) ou Bruker (90 MHz). Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil Nermag R-10-10 couplé à un chromatographe en phase gazeuse.

Préparation des réactifs

α -(*p*-Nitrophenyl)-éthanol 1. L'alcool racémique est obtenu directement par réduction de la *p*-nitroacétophénone commerciale par $NaBH_4$ dans le méthanol. L'alcool partiellement dédoublé est obtenu d'après la méthode décrite par Vigneron et Jacquet²³ pour la réduction de l'acétophénone. 16.7 g (0.1 mol) de *p*-nitroacétophénone en solution dans l'éther sont additionnés lentement à une solution refroidie à -20° de 100 ml d'éther contenant 0.1 mol de $LiAlH_4$ complexé par 17.9 g (0.1 mol) de *N*-méthylphédrine et 24.4 g (0.2 mol) de diméthyl-3,5 phénol. Après hydrolyse, extraction et distillation 135° sous 0.1 mm Hg, lit³⁸ $144-145^\circ$ sous 2 mm Hg, on obtient 14 g (84%) de α -(*p*-nitrophenyl)-éthanol $[\alpha]_D^{20} = +14.7^\circ$, $[\alpha]_{346}^{20} = +17.1^\circ$ ($c = 2$, éthanol). Valeur max. lit²⁴ R $[\alpha]_D = +18.2^\circ$ ($c = 3.30$, benzène).

Détermination de l'excès énantiomérique de l'alcool 1. L'ester de l'acide R (+) α -méthoxy α -trifluorométhyl-phénylacétique est préparé par la méthode de Dale *et al.*²⁵ Il présente par RMN du proton et du fluor deux séries de signaux: ester de l'alcool R: 1.60 (CH_3 , d, $J = 7$ Hz); 3.47 (OCH_3 , s); ester de l'alcool S: 1.66 (CH_3 , d, $J = 7$ Hz); 3.58 (OCH_3 , s). Les mesures effectuées sur les signaux OCH_3 et CF_3 conduisent à une valeur d'e.e. de $48\% \pm 2\%$ pour l'alcool R (+) obtenu, ce qui donne comme valeur maximum pour l'alcool énantiomériquement pur $[\alpha]_D^{20} = +30.6^\circ$ et $[\alpha]_{346}^{20} = +35.6 \pm 0.4^\circ$ ($c = 2$, éthanol).

α -Chloro *p*-nitrophényléthane 2. Il est obtenu avec rétention de configuration par la méthode de Kenyon *et al.*³⁹ 16.7 g (0.1 mol) d'alcool 1 sont ajoutés lentement à deux équivalents de $SOCl_2$: 24 g (0.2 mol). On contrôle que la température ne dépasse pas 50° . Après 2 h, l'excès de $SOCl_2$ est distillé sous vide à T° ambiante. Le chlorure 2 est purifié par chromatographie sur silice, éluant pentane. L'alcool 1 R (+) de 48% d'e.e. conduit au chlorure $[\alpha]_{346}^{20} = +26.9^\circ$ ($c = 6$, éthanol) (91%). Le chlorure 2 peut être distillé Eb. $132^\circ/8$ mm Hg, lit⁴⁰ $136^\circ/8$ mm Hg, mais le chauffage provoque facilement la déshydrohalogénéation.

Il est obtenu avec inversion de configuration par la méthode de Brett *et al.*²⁶ à température ambiante. Dans un ballon, on agite 0.1 mol d'alcool 1 (16.7 g) avec 0.2 mol de PPh_3 (52 g) dans 300 ml de CCl_4 pendant 48 h. Le CCl_4 est éliminé par distillation à basse température, après avoir filtré l'oxyde de triphénylphosphine formé. Même purification que précédemment: rendement 85% en chlorure S, $[\alpha]_{346}^{20} = -37^\circ$ ($c = 6$, éthanol) à partir d'alcool 1 R de 48% d'e.e.

Réactions d'alkylation

Alkylation de l'acétylacétate de méthyle par le α -(*p*-nitrophenyl)-éthanol 1. L'alkylation est effectuée dans le THF à 20° en 1 h, à l'abri de la lumière, selon la méthode décrite par Mitsunobu.¹⁸ Le produit brut de réaction est analysé par CPG sur une colonne de SE 30 à 10% de 2 m, à 150° . Le rapport des produits C-alkylés/O-alkylés est de 40/60.

Le produit brut de réaction est hydrolysé 24 h à 20° dans la soude à 10%. Par extraction à l'éther, on obtient les produits O-alkylés 8, les isomères 8Z et 8E sont isolés sur plaque de silice, éluant CH_2Cl_2 . La phase aqueuse est acidifiée puis

extraite à l'éther; le chauffage à 180° quelques minutes conduit à la *p*-nitrophényl-4 pentanone-2.7. La cétone 7 est purifiée par chromatographie sur plaque de silice, éluant CH_2Cl_2 .

α -(*p*-Nitrophenyl)éthoxy-3 butène-2 oate de méthyle E: 8E. L'alcool 1 R de 48% d'e.e. conduit à 8E avec un rendement de 7%. $[\alpha]_{346}^{20} = -60.6^\circ$ ($c = 6$, éthanol). L'hydrolyse dans un mélange dioxane-HCl 10% 24 h à 20° conduit à l'alcool 1 $[\alpha]_{346}^{20} = -15.4^\circ$ ($c = 2$, éthanol): p.o. 43% RMN: 1.60 (3H, d); 2.38 (3H, s); 3.63 (3H, s); 4.90 (1H, s); 5.3 (1H, q); 4H aromatiques. SM (*m/e*) pas de M^+ , 2 fragments importants: 150 ($NO_2-C_6H_4-CH-CH_3$) et 116 ($CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$).

Racémisation dans les conditions d'hydrolyse de 8E

50 mg de α -(*p*-nitrophenyl)-éthanol 1, $[\alpha]_{346}^{20} = +17.1^\circ$ ($c = 2$, éthanol) sont agités 24 h à 20° dans un mélange dioxane-HCl 10%. On récupère 48 mg d'alcool 1, $[\alpha]_{346}^{20} = +15.4^\circ$ ($c = 2$, éthanol). L'alcool a perdu 10% de son activité optique en 24 h.

p-Nitrophényl-4 pentanone-2 7

Le produit de C-alkylation 6 se trouve sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères en quantités égales d'après la RMN: 1.27 et 1.33 (3H, deux d); 2.03 et 2.33 (3H, deux s); 3.50 et 3.83 (3H, deux s). Après hydrolyse et décarboxylation du mélange d'après la méthode habituelle⁴¹ on obtient la cétone 7: RMN: 1.32 (3H, d); 2.12 (3H, s); 3.5 (1H, m); 2.82 (2H, d); 4H Ar. SM (*m/e*) M^+ 207. $[\alpha]_{346}^{20} = -13.5^\circ$ ($c = 1$, éthanol).

Détermination de la configuration et de la p.o. de la cétone 7

Un échantillon d'acide β -phénylbutyrique S $[\alpha]_{346}^{22} = +11.03^\circ$ ($c = 2.7^{30}$ benzène) de p.o. 16% de 680 mg (4.1 mmole) est transformé en chlorure d'acide par $SOCl_2$ (2 équiv) 1 h à T° ambiante. Après avoir distillé $SOCl_2$ un excès, le chlorure d'acide est transformé en *N*-méthoxy *N*-méthylamide par action du chlorhydrate de *N* méthoxy méthylamine (1.1 équiv).⁴² L'action de CH_3MgI en excès dans l'éther sur le produit brut conduit à la phényl-4 pentanone-2 avec un rendement de 73% à partir de l'acide après purification sur colonne de silice, éluant CH_2Cl_2 . La cétone est S $[\alpha]_{346}^{22} = +11.9^\circ$, $[\alpha]_{346}^{22} = +14.3^\circ$ ($c = 1$, benzène), lit⁴³ $[\alpha]_{346}^{20} = +74.5^\circ$.

215 mg de phényl-4 pentanone-2 sont nitrés à 0° , 1 h dans un mélange de 3 ml de HNO_3 et 3 ml de H_2SO_4 .⁴⁴ Après purification sur plaque de silice, éluant pentane-éther 50:50, on obtient la cétone *p*-nitrée 7 avec un rendement de 25% (70 mg) S $[\alpha]_{346}^{20} = +3.83^\circ$, $[\alpha]_{346}^{20} = +4.67^\circ$ ($c = 1$, éthanol) dont l'e.e. est de 16%, valeur vérifiée par RMN à l'aide du complexe chiral $Eu(dcm)_3$.³¹ La cétone O-nitrée est également obtenue avec un rendement de 16% (45 mg), $[\alpha]_{346}^{20} = -34.2^\circ$, $[\alpha]_{346}^{20} = -45.0^\circ$ ($c = 0.5$, éthanol).

α -(*p*-Nitrophenyl)éthoxy-3 butène-2 oate de méthyle Z: 8Z. L'alcool 1 R de 48% d'e.e. conduit à 8Z avec un rendement de 6%. $[\alpha]_{346}^{20} = +290^\circ$ ($c = 1$, éthanol). L'hydrolyse dans un mélange dioxane-HCl 10% est complète après 48 h et conduit à l'alcool 1 $[\alpha]_{346}^{20} = -13.8^\circ$ ($c = 1.5$, éthanol): p.o. 39%. RMN de 8Z: 1.65 (3H, d); 1.97 (3H, s); 3.77 (3H, s); 4.90 (1H, s); 5.6 (1H, q); 4H Ar. SM (*m/e*) pas de M^+ , 2 fragments comme pour 8E à 150 et 116.

Alkylation de l'acétylacétate de méthyle par le α -chloro *p*-nitrophenylethane 2. L'alkylation est effectuée dans les conditions de Norris et Randles,¹⁰ l'anion est fait par NaH dans le DMF. La réaction est maintenue sous argon à l'abri de la lumière pendant 4 jours à T° ambiante avant hydrolyse (la réaction suivie par CPG ne semble plus évoluer après ce temps). Le produit brut de réaction analysé par CPG indique l'absence de produit O-alkylé 8Z et 8E, ainsi que l'absence de *p*-nitrophényl-2,3 butane 5. En fin de réaction, une partie du produit est passée sur colonne de silice, éluant pentane pour isoler le chlorure 2 n'ayant pas réagi: chlorure de départ $[\alpha]_{346}^{20} = +26.9^\circ$ ($c = 3$, éthanol), chlorure isolé en fin de réaction $[\alpha]_{346}^{20} = +9.6^\circ$ ($c = 3$, éthanol) (36% de la p.o. du départ).

Le produit de C-alkylation **3** est hydrolysé et purifié comme précédemment et conduit avec 32% de rendement à la cétone **7**: $R[\alpha]_{D}^{20} = -2.4^\circ$ ($c = 1$, éthanol) (p.o. 8%).

Essai d'isomérisation du produit O-alkylé 8 en produit C-alkylé 6. L'essai d'isomérisation est effectué dans les conditions de la réaction d'alkylation. Dans 10 ml de DMF on introduit 5 mmol de NaH lavé à l'hexane et 5 mmol d'acétylacétate de méthyle. Après 30 min sous argon on introduit 5 mmol de produit O-alkylé **8**. Après 4 jours d'agitation sous argon à l'abri de la lumière, la CPG du produit extrait montre la présence du produit O-alkylé **8** de départ inchangé, sans trace de produit C-alkylé **6**.

Alkylations en présence d'inhibiteurs. On suit le même mode opératoire en ajoutant l'inhibiteur: *p*-dinitrobenzène ou radical galvinoxyle, après formation de l'anion, et avant l'addition du chlorure.

Alkylation du N-diéthyl α -aminopropionitrile par le α -chloro *p*-nitrophénylthane 2. La méthode utilisée est celle décrite par Stork et al.²⁷ 7 mmol de diisopropylamide de lithium sont préparés à 0° dans 30 ml de THF fraîchement distillé sous argon. On ajoute 1 équivalent de HMPT. Après 15 min. la température est abaissée à -78° avant l'addition de l' α -aminonitrile (6 mmol). Une coloration marron indique la formation de l'anion. Après 15 min, on ajoute lentement le chlorure **2** 7 mmol [$\alpha]_{D}^{20} = -36.3^\circ$ ($c = 3$, éthanol), la coloration vire au rouge intense. La réaction est maintenue une heure à -78° , à l'abri de la lumière, avant d'être versée sur glace. Le produit brut de réaction est hydrolysé directement par deux méthodes.

(a) Soit par séparation directe sur colonne de silice, éluant hexane, qui conduit directement au chlorure restant [$\alpha]_{D}^{20} = -34.3^\circ$ ($c = 3$, éthanol), puis à la *p*-nitrophényl-3 butanone-2: **4** racémique [$\alpha]_{D}^{25} = 0.0$ ($c = 3$, CHCl_3), lit²⁸ [$\alpha]_{D}^{25} = -192$ ($c = 1$, CHCl_3) et enfin aux isomères *méso* et *dl* de di-*p*-nitrophényl-2,3 butane **5**. Isomère *dl*: [$\alpha]_{D}^{20} = 0.0$ ($c = 3$, CHCl_3). Les isomères *méso* et *dl* sont identifiés par les déplacements chimiques comparables en RMN du proton des signaux du diphenyl-2,3 butane⁴⁵ et du composé para nitré. Isomère **5 méso**, RMN: 1.08 (6H, d); 3.17 (2H, m); 8H Ar. SM *m/e* 151 ($\text{CH}_3\text{—CH—C}_6\text{H}_4\text{pNO}_2$). Isomère **5 dl**, RMN: 1.40 (6H, d); 3.17 (2H, m); 8H Ar. SM *m/e* 151 ($\text{CH}_3\text{—CH—C}_6\text{H}_4\text{pNO}_2$).

(b) Soit par deutériolyse par une solution à 10% de AgNO_3 dans D_2O . Nous avons suivi la méthode décrite par Hebert et al.¹⁶ Les spectres de RMN et de masse des produits obtenus par les deux méthodes sont identiques. Il n'y a pas incorporation de deutérium.

Alkylation en présence d'un grand excès d'anion: on suit le même mode opératoire en utilisant 20 mmol d'anion pour 2 mmol de chlorure **2**.

Alkylation du phénylacétonitrile par le α -chloro *p*-nitrophénylthane 2. Dans le DMF: La réaction est effectuée dans les conditions décrites.²² Dans 10 ml de DMF on met 5 mmol de NaH lavé 3 fois à l'hexane. On ajoute lentement 5 mmol de phénylacétonitrile (585 mg). On chauffe ensuite 15 min à 60° , après avoir refroidi à 20° , on obtient une solution rouge à laquelle on additionne lentement, à l'abri de la lumière, une solution de 2.7 mmol (500 mg) de chlorure **2** ([$\alpha]_{D}^{20} = +26.9^\circ$ ($c = 6$, éthanol)) dans 2 ml de DMF. Réaction extraite après 18 h.

Les produits bruts de réaction sont analysés par HPLC sur appareil Varian 5000 avec une colonne Lichrosorb Si60 (5 μm), et comme éluant un mélange hexane-éther 80:20. Quatre produits principaux sont présents: les di-*p*-nitrophényl-2,3 butane **5 méso** et *dl*, les deux isomères d'alkylation **9E** et **9T** de phényl-2 *p*-nitrophényl-3 butyronitrile en quantités voisines. Les produits ont été isolés sur une colonne de silice, éluant pentane puis pentane-éther: **5 méso**: 6%, **5 dl**: 8% ([$\alpha]_{D}^{20} = 0.0$), **9E**: 22% ([$\alpha]_{D}^{20} = 0.0$), **9T**: 26% ([$\alpha]_{D}^{20} = 0.0$).

Isomère **9 erythro**: RMN: 1.47 (3H, d); 3.35 (1H, m); 3.96 (1H, d); 7.1 à 7.8 (9H, Ar) avec un équivalent de $\text{Eu}(\text{dcm})_3$ le signal à 3.96 se déplace jusqu'à 5.0 ppm sans se dédoubler. SM (*m/e*): 2.66 (M^+), fragments importants 150 et 117. IR: bande CN à 2240.

Isomère **9 thréo**: RMN: 1.52 (3H, d); 3.36 (1H, m); 4.04 (1H, d); 7.1 à 7.8 (9H, Ar). Par addition d'un équivalent de $\text{Eu}(\text{dcm})_3$, le signal à 4.04 se déplace et se dédouble en deux signaux de même intensité à 4.63 et 4.70 ppm correspondant aux deux énantiomères.

En milieu biphasique: Dans un mélange de 3 ml de soude 2N (6 mmol) et de 3 ml de cyclohexane contenant 0.2 mmol d'aliqat 336, on ajoute 5 mmol de phénylacétonitrile (585 mg), puis 3 mmol de chlorure **2** (555 mg), [$\alpha]_{D}^{20} = -37^\circ$ ($c = 6$, éthanol). La réaction est extraite après 18 h. L'analyse par HPLC et la séparation des produits comme dans l'expérience précédente conduit aux dimères **5 méso** 20% et **5 dl** 17% ([$\alpha]_{D}^{20} = 0.0$) et aux produits d'alkylation **9E** (traces) et **9T** 20% [$\alpha]_{D}^{20} = 0.0$. Le rapport des deux isomères **9E/9T** par HPLC est de 15/85. Le dosage par RMN à l'aide de $\text{Eu}(\text{dcm})_3$ du composé **9T** conduit à un rapport 50/50 pour les deux énantiomères.

Racémisation des produits d'alkylation 9 en milieu basique

20 mg de Li sont introduits dans 3 ml de D_2O . On ajoute 30 mg d'un mélange **9E/9T** (dans un rapport 70/30) en solution dans 3 ml de THF. Après agitation 18 h à 20° , on récupère 28 mg de produit **9 (9E/9T)** dans un rapport 15/85 monodéutérié en α du CN.

RMN: les doublets à 4.04 et 3.96 ont complètement disparu, le quintuplet à 3.35, 3.36 s'est transformé en un quadruplet à 3.35.

REFERENCES ET NOTES

- Ce travail a fait l'objet d'une communication préliminaire par affiche au Vth IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry, Louvain, Belgique, juillet 1982, voir résumé *Bull. Soc. Chim. Belg.* **91**, 505 (1982).
- J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.* **11**, 413 (1978).
- N. Kornblum, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14**, 734 (1975); N. Kornblum, *The Chemistry of the Functional Groups* (Edited by S. Patai), Supp. F, p. 361. Wiley, Chichester (1982).
- M. Chanon et M. L. Tobe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21**, 1 (1982); R. K. Norris, *The Chemistry of Functional Groups* (Edited by S. Patai), Supp. D, p. 683. Wiley, Chichester (1983).
- N. Kornblum, H. W. Singh et S. D. Boyd, *J. Org. Chem.* **49**, 358 (1984) et références citées.
- R. Beugelmans, A. Lechevallier et H. Rousseau, *Tetrahedron Letters* **25**, 2347 (1984).
- N. Kornblum, R. E. Michel et R. C. Kerber, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5662 (1966).
- G. A. Russell and W. C. Danen, *Ibid.* **88**, 5663 (1966).
- N. Kornblum, R. E. Michel et R. C. Kerber, *Ibid.* **88**, 5660 (1966).
- R. K. Norris et D. Randles, *Aust. J. Chem.* **29**, 2621 (1976); R. K. Norris et D. Randles, *Ibid.* **32**, 1487 (1979).
- Le symbolisme $S_{NR}2a$ a été proposé par C. Galli et F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 7140 (1981).
- G. A. Russell, B. Mudryk et M. Jawdosiuk, *Ibid.* **103**, 4611 (1981); G. A. Russell, B. Mudryk, F. Ros et M. Jawdosiuk, *Tetrahedron* **38**, 1059 (1982).
- P. A. Wade, Ph.D. Thesis, Purdue University, mai 1973, cité ref. 3a et 4b.
- R. K. Norris et R. J. Smyth-King, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **79** (1981).
- D. Cabaret, N. Maigrot, Z. Welvart, K. N. V. Duong et A. Gaudemer, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 2870 (1984).
- E. Hebert, J. P. Mazaleyrat et Z. Welvart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 878 (1977); J. Chaffaille, E. Hebert et Z. Welvart, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* 1645 (1982).
- M. Julia, *Acc. Chem. Res.* **4**, 386 (1971).
- O. Mitsunobu, *Synthesis* **1** (1981).
- H. G. Viehe, R. Merenyi, L. Stella et Z. Janovsek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 917 (1979).
- G. Bram, D. Cabaret, E. D'Incan, N. Maigrot et Z. Welvart, *J. Chem. Res. (S)* 86 (1982).

- ²¹ D. Cabaret, N. Maigrot et Z. Welvart, *Tetrahedron Letters* **22**, 5279 (1981).
- ²² M. Barreau et M. Julia, *Ibid.* 1537 (1973).
- ²³ J. P. Vigneron et J. Jacquet, *Tetrahedron* **32**, 939 (1976).
- ²⁴ K. Okamoto, T. Kindshita, Y. Takemura, H. Yoneda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* 1426 (1975).
- ²⁵ J. A. Dale, D. L. Dull et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **34**, 2543 (1969).
- ²⁶ D. Brett, I. M. Downie, J. B. Lee et M. F. S. Matough, *Chem. Ind.* 1017 (1969).
- ²⁷ G. Stork, A. A. Ozorio et Y. W. Leong, *Tetrahedron Letters* 5175 (1978).
- ²⁸ J. A. Thompson et D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1778 (1969).
- ²⁹ D. Cabaret, N. Maigrot et Z. Welvart, *Tetrahedron Letters* **25**, 547 (1984).
- ³⁰ J. Almy et D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4459 (1969).
- ³¹ M. D. McCreary, D. W. Lewis, D. L. Wernick et G. M. Whitesides, *Ibid.* **96**, 1038 (1974).
- ³² T. Kurihara, M. Sugizaki, I. Kime, M. Wada et O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **54**, 2107 (1981).
- ³³ La configuration R de la cétone correspond bien à une inversion car l'ordre de priorité des substituants est différent pour l'alcool et pour la cétone.
- ³⁴ C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, pp. 435 et 516. Cornell, Ithaca (1969).
- ³⁵ H. Felkin et C. Frajerman, *Tetrahedron Letters* 3485 (1977); K. Chantrapomma, W. D. Ollis et I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 672 (1978); E. Hebert et Z. Welvart, *Nouv. J. Chim.* **5**, 327 (1981).
- ³⁶ P. Neta et D. Behar, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 4798 (1980).
- ³⁷ E. K. Chess, B. S. Schatz et G. J. Gleicher, *J. Org. Chem.* **42**, 752 (1977).
- ³⁸ A. H. Ford-Moore et H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.* 679 (1946).
- ³⁹ J. Kenyon, H. Phillips, F. Martin et H. Taylor, *Ibid.* 382 (1931).
- ⁴⁰ A. M. Elatrash et T. A. Nour, *J. Chem. U.A.R.* **12**, 155 (1969).
- ⁴¹ G. Bram, D. Cabaret, N. Maigrot, J. P. Mazaleyrat et Z. Welvart, *J. Chem. Res. (S)* 196 et (*M*) 2301 (1979).
- ⁴² S. Nahm et S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters* **22**, 3815 (1981).
- ⁴³ R. C. Cookson et J. E. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 385 (1971).
- ⁴⁴ W. M. Weaver, *The Chemistry of the Nitro and Nitrosogroups* (Edited by S. Patai), p. 1. Wiley, New York (1970).
- ⁴⁵ A. A. Bothner-By et C. Naar-Coln, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 743 (1962).