

EFFET DE SOLVANT ET DE CATION SUR LA REACTION DU PHENYLCHLORACETONITRILE AVEC LES ALDEHYDES AROMATIQUES EN PRESENCE DE BASE - SYNTHÈSE STÉREOSÉLECTIVE D'EPOXYNITRILES Z

G. KYRIAKAKOU et J. SEYDEN-PENNE

Groupe de Recherche n° 12 - CNRS - BP 28, 94320 - THIAIS, FRANCE

(Received in France 21 March 1974; received in UK for publication 1 April 1974)

Les diaryl-2,3 glycidonitriles 1 Z et E sont des précurseurs d'ylures de carbonyle (1). Leur réactivité a été récemment examinée (1 à 4).

Leur synthèse a été réalisée de deux façons : soit par action de KCN sur le chlorure de désyle (1, 3, 5) : on obtient un mélange de stéréoisomères difficilement purifiables; soit par action de  $H_2O_2/NaOH$  sur les  $\alpha$ -phényl cinnamonitriles 2 (2, 4) : 1 Z est ainsi préparé avec des rendements moyens.



Nous décrivons ici la synthèse de 1 Z ou de 1 E grâce à la réaction de DARZENS effectuée à partir du phénylchloracétonitrile 2 et d'aldéhydes aromatiques en faisant varier le cation associé à la base et / ou le solvant.

La réaction est effectuée à température ambiante dans les milieux A à F où nous avons déjà observé des stéréosélectivités différentes pour la réaction de DARZENS (6, 7).

A : HMPT/t.BuONa; B :  $C_6H_6/t.BuONa$ ; C :  $C_6H_6/(Me_3Si)_2NLi$ ; D : THF/t.BuOK; E : THF/t.BuONa ou  $(Me_3Si)_2NNa$ ; F : THF/ $(Me_3Si)_2NLi$ .

Nous portons dans le Tableau 1 le résultat des expériences effectuées avec PhCHO.

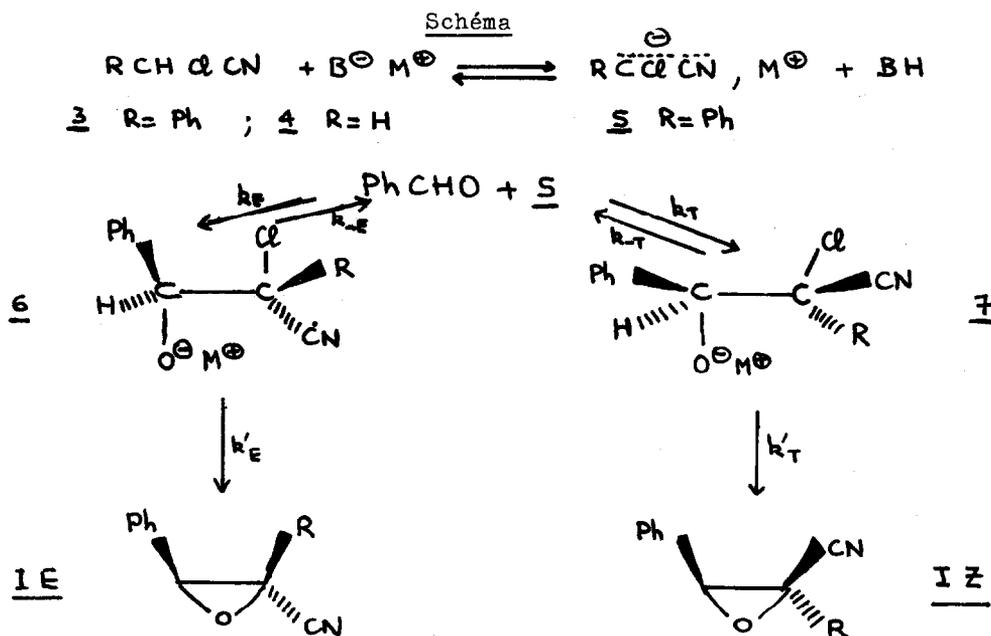
L'examen de ce tableau montre qu'il y a un important effet de milieu sur la stéréosélectivité de la réaction. Les résultats sont très différents de ceux que nous avons obtenus antérieurement (7, 9) : avec PhCHO et le chloracétonitrile 4, notamment, nous n'observons aucune stéréosélectivité quels que soient le solvant et le cation associé à la base (9).

Afin de préciser cet effet, nous avons examiné l'influence du milieu sur les différentes étapes de la réaction dont nous rappelons le mécanisme dans le schéma (6).

TABLEAU 1

Milieu	Temps de réaction	Rdt. % ( <u>1Z</u> + <u>1E</u> )	<u>1Z/1E</u> (*)
A	6 h.	95	>98/2
B	6 h.	55	15/85
B	20 h.	70	25/75
C	20 h.	35	>98/2
D	6 h.	70	80/20
E	6 h.	55	80/20
E	20 h.	70	70/30
F	20 h.	95	>98/2

(\*) Caractérisation et dosage par RMN (8)

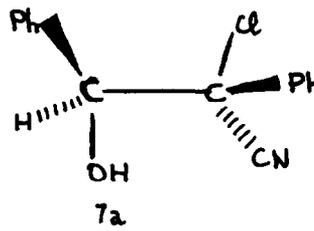
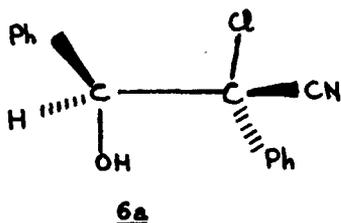


Le rapport des époxynitriles formés est donné par :

$$\frac{1E}{1Z} = \frac{k_E}{k_T} \left( \frac{1 + k_{-T}/k'_T}{1 + k_{-E}/k'_E} \right)$$

Nous avons synthétisé les halohydrines 6a et 7a par action du benzaldéhyde sur 3 en présence soit de *i*PrMgCl soit de *t*BuOK dans le THF à  $-80^{\circ}\text{C}$  :

nous avons obtenu des mélanges 1/1 avec le réactif magnésien et 1/2 avec tBuOK que nous n'avons pas pu séparer et que nous avons placés dans les conditions de la réaction pendant 2 heures.



Nous avons isolé des mélanges d'époxydes 1Z + 1E toujours accompagnés de phénylchloracétonitrile 3.

Les résultats sont portés dans le Tableau 2.

TABLEAU 2

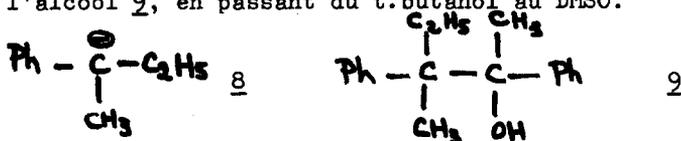
Milieu	A	B	C	D	F
Mélange initial					
<u>6a/7a</u> = 1	<u>1Z/1E</u> : > 98/2	30/70	80/20	80/20	90/10
= 0,5	<u>1Z/1E</u> : > 98/2	20/80	-	70/30	-

Ces résultats montrent

1°) Que la condensation aldolique est toujours réversible : il se forme le nitrile 3 quel que soit le milieu; le rapport 1Z/1E est toujours différent du rapport 6a/7a initial alors que si  $k_{-T}/k'_T$  et  $k_{-E}/k'_E$  étaient très inférieurs à 1, nous devrions obtenir les époxynitriles dans le même rapport que 6a/7a. Rappelons que, avec 4, la condensation aldolique est irréversible (9) quel que soit le milieu.

2°) Que le mélange 6a/7a = 1 conduit de préférence à 1Z dans les milieux A, C, D, F - donc  $k_{-T}/k'_T < k_{-E}/k'_E$ . Ceci peut s'interpréter par  $k'_T > k'_E$  : l'état de transition de la  $S_N2$  intramoléculaire doit être moins encombré quand Ph et CN (et non Ph et Ph) sont du même côté du plan moyen de la molécule. L'étape de cyclisation détermine qualitativement la stéréochimie : plus il y a de réversibilité, plus il se forme d'époxyde 1Z. Dans le THF, on observe d'autant plus de réversibilité que le cation est plus associé à l'oxygène de 6 ou 7 (Li, K). C'est dans l'HMPT que la réversibilité est la plus élevée : la  $S_N2$  intramoléculaire doit y être rapide et cet effet est probablement dû à une accélération de la rétroaldolisation par stabilisation de l'anion 2 à charge délocalisée.

Soulignons que CRAM (11) signale aussi une accélération pour la formation de l'anion 8 à charge délocalisée dans un groupe phényle, par action de t.BuOK sur l'alcool 9, en passant du t.butanol au DMSO.



3°) Que le mélange 6a/7a = 1 conduit de préférence à 1E dans le benzène-t.BuONa. Ce résultat est difficile à expliquer, mais là encore, l'étape de cyclisation détermine qualitativement la stéréochimie.

En conclusion, on peut préparer stéréospécifiquement les époxynitriles 1Z quand la condensation aldolique est très réversible (HMPT, Na<sup>+</sup>; THF, Li<sup>+</sup>) : nous avons ainsi obtenu avec d'excellents rendements les composés où Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p.CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p.CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p. et o.ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (10).

Il est également possible d'isoler 1E dans C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-t.BuONa avec des rendements de l'ordre de 50% après cristallisation dans l'hexane-cyclohexane quand Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p.CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p. et o.ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) A. DAHMEN, H. HAMBERGER, R. HUISGEN et V. MARKOWSKI, Chem.Comm., 1192 (1971).
- (2) R.N. McDONALD et D.G. HILL, J.Org.Chem., 35, 2942 (1970).
- (3) I.P. STEPANOV, O.A. IKONOPISTSEVA et T.I. TEMNIKOVA, Zh.Organ.Khim., 2, 2259 (1966).
- (4) P.C. PETRELLIS, H. DIETRICH, E. MEYER, G.W. GRIFFIN, J.Amer.Chem.Soc., 89, 1967 (1967).
- (5) E.P. KOHLER et F.W. BROWN, J.Amer.Chem.Soc., 55, 4299 (1933).
- (6) H.O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions 2nd Ed. 1972, W. Benjamin, Menlo Park, Calif., p. 666.
- (7) J. SEYDEN-PENNE, A. ROUX et M.C. ROUX-SCHMITT, Tetrahedron, 26, 2649 (1970).
- (8) Les protons époxydiques de 1Z et 1E résonnent à δ = 4 et 4,5 ppm dans CCl<sub>4</sub> (ref. interne TMS) en accord avec (2) pour 1Z et communication personnelle de Mme TEMNIKOVA pour 1E.
- (9) B. DESCHAMPS et J. SEYDEN-PENNE, Tetrahedron, 27, 3959 (1971).
- (10) Ces composés ont une analyse centésimale (C, H, N, Cl) et des spectres IR et RMN en accord avec la structure proposée.
- (11) D.J. CRAM, Fundamentals of Carbanion Chemistry, Academic Press, 1965, p. 32 et 138.