

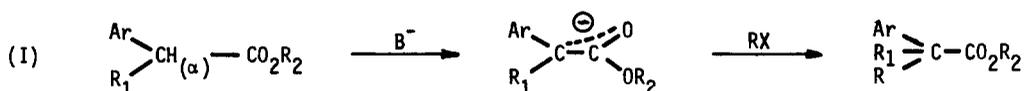
EFFET STEREOELECTRONIQUE DU GREFFON CHROME TRICARBONYLE DANS L'ALKYLATION D'ESTERS ARYLACETIQUES ET DE STRUCTURES APPARENTÉES A PARTIR D'ENOLATES ENGENDRES PAR L'HYDRURE DE SODIUM OU PAR CATALYSE PAR TRANSFERT DE PHASE.

M.A. BOUDEVILLE et H. des ABBAYES*

(Laboratoire de Chimie des Organométalliques, E.R.A. n° 477, Université de Rennes, 35031 RENNES-CEDEX (France)).

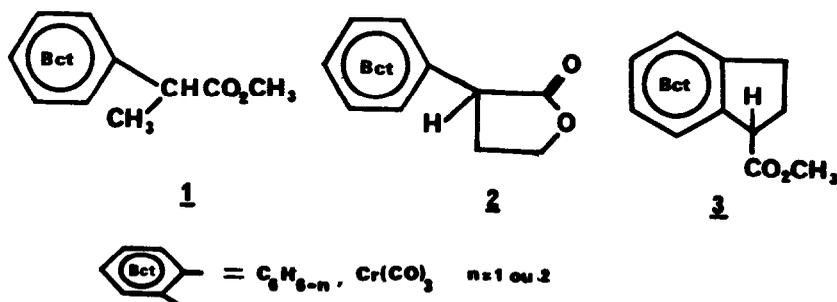
(Received in France 26 May 1975; received in UK for publication 23 June 1975)

L'alkylation d'esters arylacétiques et de structures apparentées (I) a suscité de nombreux travaux en raison notamment de l'intérêt thérapeutique des molécules obtenues (1,a,b).



Diverses solutions ont été proposées pour remédier à la difficulté de préparer des énolates stables, tout en évitant l'autocondensation [par exemple $\text{NaNH}_2, \text{NH}_3$ liquide (2) ; Lithium N-cyclohexyl isopropylamine, THF à -78°C (3) ; catalyse par transfert de phase (4)]. Elles nécessitent des conditions expérimentales particulières (2, 3) et ne conduisent pas toujours à la stoechiométrie souhaitée (2, 3, 4).

Il paraît cependant possible d'augmenter temporairement l'acidité de l'atome d'hydrogène en α de la fonction ester par l'utilisation d'un artifice organométallique : le site arénique est facilement complexé par le greffon chrome-tricarbonyle, fortement électroattracteur (5), qu'on élimine après réaction. Cette démarche est tout à fait analogue dans son principe à la classique synthèse malonique. L'effet de la complexation a été examiné sur les composés 1, 2, 3 choisis en raison de la difficulté d'alkyler les molécules non complexées correspondantes.



Deux méthodes d'alkylation ont été retenues pour éprouver l'activation apportée par le greffon organométallique : l'une (méthode A) est très couramment utilisée pour la préparation d'énolates stables (NaH-DMF). L'autre (méthode B) engendre catalytiquement l'énolate intermédiaire par transfert de phase.

Méthode A (NaH-DMF)

La méthylation directe selon ce procédé d'un indane 1-carboxylate de méthyle donne des rendements médiocres (23 % (1b)). La présence du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ rend particulièrement aisée la préparation des énolates des composés 1, 2, 3 (< 10' à 20°C) qui sont assez stables. L'alkylation ultérieure par un halogénure d'alkyle est rapide et stoechiométrique (< 10' à 20°C)(tableau).

Méthode B (catalyse par transfert de phase)

L'alkylation directe des esters arylacétiques par l'intermédiaire d'énolates engendrés catalytiquement par la soude aqueuse à 50 % au moyen d'un ammonium quaternaire à longue chaîne ne se réalise convenablement que par adjonction de DMSO. Dans tous les cas, il est nécessaire de "bloquer" la fonction ester par un groupement volumineux (tertiobutyle)(4) difficile à éliminer après alkylation.

L'accroissement de mobilité de l'atome d'hydrogène acide apporté par le greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ est suffisant pour provoquer l'alkylation des esters méthylliques 1, 3 et de la lactone 2 : ces composés sont placés en phase organique [benzène (1, 3) ou CH_2Cl_2 (2)] en présence du dérivé halogéné, au contact de la soude aqueuse à 50 % contenant du bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB). L'émulsion est maintenue par agitation magnétique entre 1 h 30 et 3 h à température ambiante. Le rendement d'alkylation est souvent quantitatif ; dans quelques cas cependant, il est notablement abaissé par la saponification concurrente de la fonction ester ou lactone (tableau).

Alkylation (*) des composés 1,2,3 par un dérivé halogéné RX au moyen des méthodes A et B

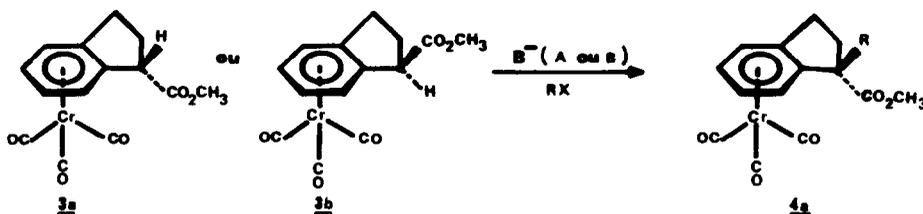
RX	<u>1</u>			<u>2</u>			<u>3</u>		
	Rdts %		F°C	Rdts %		F°C	Rdts %		F°C
	A	B		A	B		A	B	
CH_3I	100	70	55	100	40	128	100	100	86
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	100	100	100	100	60	206	100	100	98
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$	100	100	61	100	90	106	100	100	65
$\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$	100	100	65	100	100	152	100	100	112
$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	100		100	100		142	100		80

* Pour les deux méthodes A et B, la disparition du produit de départ est constatée par chromatographie sur couche mince de silicagel. La quantitatativité de la réaction A est vérifiée par chromatographie en phase vapeur après décomplexation à l'aide de sel cérique. La quantité de produit alkylé selon la méthode B est mesurée spectrophotométriquement sur une aliquote.

Stéréochimie de la réaction

La présence du greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$ distingue le modèle 3 des deux autres en créant un plan de chiralité. Chacune des deux formes diastéréoisomères 3a ou 3b conduit à un même énolate (selon A ou B) qui, par protonation, fournit un mélange de 3a et 3b. Cependant, l'alkylation de ce dernier est rigoureusement stéréospécifique en position exo (II, 4a) : ni la chromatographie en couche mince, ni la RMN ne décèlent la présence de l'isomère 4b (CO_2CH_3 exo)

(II)



Parmi les arguments conduisant à l'attribution précédente, indiquons ici l'observation que nous avons faite sur les spectres infra-rouge de ces composés. En solvant non polaire (CCl_4) l'ester 3a [CO_2CH_3 endo (6)] présente un dédoublement de la bande "carbonyle" du groupement ester ($\nu_{\text{C=O}}$ 1755 et 1739 cm^{-1}). L'ester 3b [CO_2CH_3 exo (6)] ne donne qu'une seule bande fine ($\nu_{\text{C=O}}$ 1748 cm^{-1}). La méthylation des esters 3a et 3b selon le schéma II fournit un seul ester (4a, $\text{R} = \text{CH}_3$) présentant ce dédoublement de bande ($\nu_{\text{C=O}}$ 1748 et 1738 cm^{-1}) ; l'isomère 4b, obtenu en très faible quantité par complexation directe de l'indane 1-méthyl 1-carboxylate de méthyle ne donne qu'une seule bande fine ($\nu_{\text{C=O}}$ 1748 cm^{-1}). Tous les esters indaniques figurant au tableau présentent le dédoublement précédent ($\nu_{\text{C=O}} \approx 1750$ et $\approx 1738 \text{ cm}^{-1}$) qui disparaît plus ou moins dans un solvant plus polaire (bande large centrée vers 1740 cm^{-1} dans CHCl_3). Il paraît raisonnable d'attribuer ce dernier à une interaction intramoléculaire du groupement carbonyle de la fonction ester avec le greffon $\text{Cr}(\text{CO})_3$: un tel effet a été invoqué pour rendre compte de l'abaissement de fréquence ν_{OH} de certains indanols chrome tricarbonyle endo ; l'aspect et la fréquence des bandes dues aux groupements carbonyles du trépied $\text{Cr}(\text{CO})_3$ ne sont pas modifiés par la position endo ou exo de la fonction alcool (7). De même ici, dans les cas où les deux stéréoisomères 4a et 4b sont disponibles, aucune modification n'est constatée pour les fréquences et la morphologie des bandes "carbonyle" du groupement $\text{Cr}(\text{CO})_3$ ($\nu_{\text{C=O}}$ à 1980 et 1911 cm^{-1}) ; pour tous les esters 4a préparés, les fréquences observées sont très voisines des valeurs précédentes (solvant CCl_4).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) a) T.Y. SHEN, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 16 (1972) 460.
b) P.F. JUBY, W.R. GOODWIN, T.W. HUDYMA, R.A. PARTYKA, *J. Med. Chem.*, 15 (1972) 1297.
- (2) W.G. KENYON, R.G. MEYER, Ch.R. HAUSER, *J. Org. Chem.*, 28 (1963) 3108.
- (3) M.W. RATHKE, A. LINDERT, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 2318.
- (4) A. JONCZYK, M. LUDWIKOW, M. MAKOSZA, *Roczniki Chem.*, 47 (1973) 89.
- (5) B. NICHOLLS, M.C. WHITING, *J. Chem. Soc.*, (1959) 551.
- (6) D.E.F. GRACEY, W.R. JACKSON, C.H. Mc MULLEN, N. THOMPSON, *J. Chem. Soc.*, 13 (1969) 1197.
- (7) W.R. JACKSON, C.H. Mc MULLEN, *J. Chem. Soc.*, (1965) 1170.