

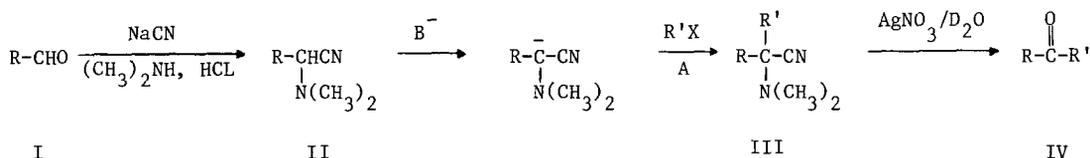
STEREOCHIMIE DE L'ALKYLATION DE CARBANIONS DERIVES D' α -AMINONITRILES
 ET DE CYANHYDRINES BLOQUEES.

E. HEBERT*, N. MAIGROT et Z. WELVART

Groupe de Recherche n° 12, CNRS, 2, rue H. Dunant, 94320 THIAIS, France.

Abstract : Alkylations with 2-octyl iodide of carbanions generated in THF by LDA from α -aminonitriles or protected cyanohydrines occur with inversion of configuration and an important racemization ; these reactions do not involve radical intermediates.

En dépit de l'importance synthétique des alkylations de carbanions dérivés d' α -aminonitriles et de cyanhydrines bloquées utilisés comme anions acyles masqués dans la synthèse de composés carbonylés (schéma 1, étape A) (1), seuls quelques résultats stéréochimiques concernant ces réactions ont été rapportés jusqu'à maintenant (2,3). Ces réactions se déroulent avec une inversion de configuration qui n'est pas toujours totale (2) et qui implique, notamment dans l'ammoniac liquide deux types de racémisation : celle de l'agent alkylant R'X et celle de l' α -aminonitrile III formé dans l'alkylation (5) ; la racémisation par énoilisation des composés carbonylés IV au cours de la dernière étape peut être évitée par des conditions expérimentales appropriées (2).



R = H, CH₃, Ph ; R' = C₆H₁₃CH(CH₃)

Schéma 1

Il a été montré également que la racémisation est le résultat d'un transfert monoélectronique dû à l'amidure de potassium employé comme base dans ces réactions (4).

Dans le présent travail nous avons examiné le déroulement stéréochimique de ces alkylations lorsqu'elles sont effectuées avec l'iodure d'octyle-2 dans le THF en utilisant le LDA comme base. Ces conditions expérimentales sont en effet particulièrement appropriées pour la synthèse de composés carbonylés variés (1a) ; nous rapportons aussi la stéréochimie de l'alkylation d'une cyanhydrine bloquée (1b) (schéma 2) qui permet de comparer les résultats stéréochimiques des deux méthodes.

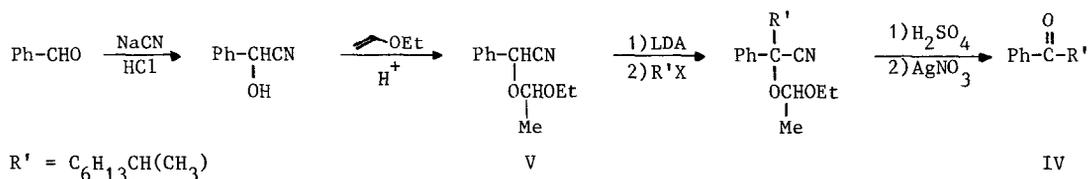


Schéma 2

L'ensemble de ces résultats stéréochimiques est rapporté dans le tableau suivant :

exp.	réactifs	produits	e.e. agent d alk. récupéré	e.e. du d, e produit	rendement (produit isolé)
1 ^a	II R=Ph	IV R=Ph	92 %	76 %	70 %
2 ^c	II R=H	IV R=H	85 %	57 %	50 %
3 ^a	id.	id.	87 %	57 %	90 %
4 ^b	id.	id.	79 %	57 %	90 %
5 ^a	II R=CH ₃	IV R=CH ₃	71 %	35 %	50 %
6	V	IV R=Ph	99 %	43 %	30 %

Tableau : Synthèse de composés carbonylés via l'alkylation d' α -aminonitriles et de la cyanhydrine du benzaldéhyde bloquée.

a. Selon les conditions de la ref. (1) : 1h dans le THF en présence d'un équivalent de HMPT pour un équivalent de LDA ; le rendement en produit IV isolé est calculé par rapport à la quantité d'agent alkylant utilisé ; b. Présence de 1 % mol. de paradinitrobenzène ; c. Absence de HMPT ; d. Calculé en admettant les rotations absolues suivantes : S(+) iodure d'octyle-2 : $[\alpha]_{579}^{20} = +50,6^\circ$ (c = 6,4 CHCl₃) (2); IV:R = CH₃ : $[\alpha]_{589}^{20} = -15^\circ$ (c=5, éther); R=Ph $[\alpha]_{589}^{20} = -24,5^\circ$ (c = 5, éther) (6) ; IV R=H est réduit par LiAlH₄ en méthyl-2 octanol dont la rotation absolue est $[\alpha]_{579}^{20} = +13,5^\circ$ (c = 1,7, PhH) qui a été établie par corrélation chimique avec l'acide méthyl-3 nonanoïque $[\alpha]_{589}^{20} = +7,6^\circ$ (net) (5) (7) ; e. Lorsqu'on utilise un iodure de configuration S(+), on obtient dans tous les cas des aldéhydes et cétones IV de configuration R.

Ce tableau montre :

(1) Quel que soit le réactif utilisé, la racémisation est toujours importante dans le THF en présence de LDA ; elle est de plus supérieure à ce qui est observé dans l'ammoniac liquide en présence de tBuOK où l'on observe 95 % d'inversion de configuration (2).

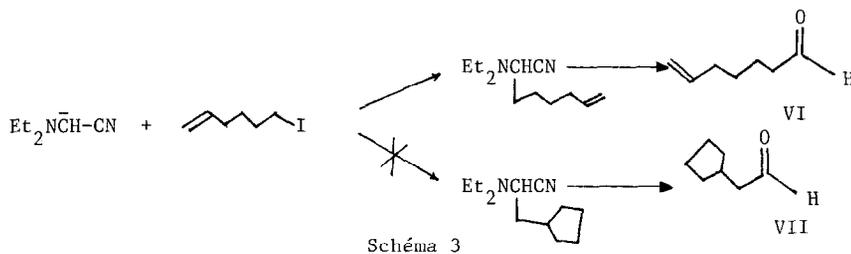
(2) La présence ou l'absence d'HMPT dans l'alkylation de II R=H (exp. 2 et 3) et de l'inhibiteur radicalaire (exp. 2 et 4) ne modifient pas le déroulement stéréochimique de

la réaction mais l'absence d'HMPT (exp. 2) diminue le rendement chimique.

(3) L'inversion de configuration est en général plus importante lors de l'alkylation des α -aminonitriles que lors de l'alkylation de la cyanhydrine bloquée (exp. 6).

(4) La racémisation de l'agent alkylant est toujours importante lors des alkylations des α -aminonitriles.

Le fait que l'inhibiteur radicalaire ne modifie pas le déroulement stéréochimique de ces réactions (exp. 4) montre déjà que la racémisation observée n'est pas due à une réaction radicalaire en chaîne mais n'exclut pas nécessairement l'intervention d'un processus de TE conduisant à un radical intermédiaire. Cette intervention peut cependant être écartée par l'alkylation de l' α -diéthylaminoacétonitrile par l'iodure d'hexenyle-5 qui ne conduit, après hydrolyse qu'à l'hepténal VI déjà connu (8) avec 70 % de rendement (5). L' α -cyclopentylacétaldéhyde VII, recherché en CPV, en utilisant comme témoin un échantillon authentique (9), n'a pas pu être mis en évidence (schéma 3) :



Ce résultat montre par conséquent que la racémisation observée lors de ces alkylations dans le THF, n'est pas due à la formation intermédiaire d'un radical qui aurait du conduire au produit cyclisé VII (10).

En conclusion, ce travail montre que l'alkylation des α -aminonitriles ou d'une cyanhydrine bloquée dans le THF à basse température se déroule avec inversion de configuration mais aussi avec une importante racémisation. Celle-ci n'implique pas la formation d'un radical intermédiaire et par conséquent, le processus de transfert monoélectronique qui intervient lorsque l'alkylation est effectuée dans l'ammoniac liquide en présence d'amidure de potassium n'est pas la seule cause de la racémisation qui accompagne ces réactions.

Références et Notes

1. a. G. Stork, A.A. Ozorio et Y.W. Leong, *Tetrahedron Lett.*, 5175 (1978).
b. G. Stork et L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5286 (1971) et 96, 5272 (1974).
2. J. Chauffaille, E. Hebert et Z. Welvart, *J.C.S., Perkin II*, 1645 (1982).
3. T. Takahashi, H. Yamada et T. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5259 (1981).
4. Dans le travail précédent (2), il a été montré que le transfert électronique est dû soit à la présence d'amidure de potassium, soit à celle d' α -aminonitrile non ionisé. Nous

avons constaté depuis qu'en présence d'un excès de ce dernier réactif, lorsqu'on utilise le t-BuOK comme base, la racémisation n'est pas importante (5).

5. E. Hebert, Thèse de Doctorat d'Etat n° 2725, Orsay (1983).
6. D. Seebach, D. Steinmuller et P. Demuth, *Ang. Chem. Int. Ed.*, 7, 620 (1968).
7. A.I. Meyers et K. Kamata, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 2290 (1976).
8. R. Bloch et J.M. Conia ; *Tetrahedron Lett.*, 3409 (1967).
9. Etude réalisée sur colonne O V 17 15 % 1=1,3m t=120°C (voir réf. 5).
10. M. Julia, *Acc. Chem. Res.*, 4, 386 (1971).

(Received in France 3 July 1983)