

ALKYLATION DE L'ACÉTYLACÉTATE DE MÉTHYLE PAR LE α (p-NITROPHENYL)-
ETHANOL CHIRAL PAR DESHYDRATATION INTERMOLECULAIRE

D. CABARET, N. MAIGROT et Z. WELVART

(Groupe de Recherche n° 12, C.N.R.S., 2, rue H. Dunant, 94320 THIAIS, France)

Abstract : Mitsunobu's method of acetoacetic ester alkylation by p-nitrophenyl-ethanol avoid the $S_{RN}1$ reaction and is well appropriate for the correlation of absolute configuration and ee of the O and C alkylation products.

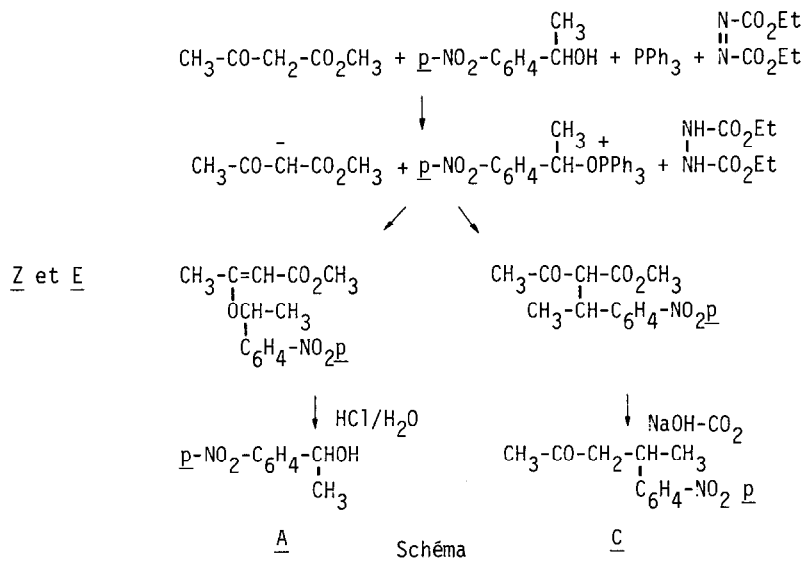
La réaction S_N2 permet de corrélér la configuration absolue de l'agent alkylant et du produit d'alkylation (1). La détermination de la pureté énantiomérique du produit alkylé est cependant plus difficile et nécessite une étude cinétique de l'alkylation. En effet, l'inversion de configuration n'est totale qu'au temps zéro de la réaction du fait de la présence de réactions compétitives racémisantes (2).

Une alternative beaucoup plus simple peut exister lors de l'alkylation des anions ambidents : au lieu d'établir une corrélation entre les puretés énantiomériques des réactifs et des produits, on compare simplement celles des produits O et C-alkylés, identiques lorsqu'on effectue l'alkylation dans des conditions favorables à la substitution S_N2 (3). La méthode de déshydratation intermoléculaire de Mitsunobu (4) permet de réaliser ces conditions et permet notamment d'obtenir des produits C et O-alkylés de même pureté énantiomérique lors de l'alkylation de l'acétylacétate de méthyle par le α (phenyl)-éthanol optiquement actif (5). De plus, la racémisation qui accompagne cette réaction est minimisée, alors que le tosylate et les halogénures dérivés de cet alcool subissent généralement, dans les conditions d'alkylation, une racémisation importante due à des réactions solvolytiques (6).

Dans le présent travail nous examinerons si cette méthode d'alkylation permet ou non d'éviter une autre réaction compétitive de la substitution S_N2 : la réaction $S_{RN}1$ (7).

Ce mécanisme intervient dans l'alkylation des anions ambidents par des halogénures para nitro benzylïques et conduit généralement à des produits C-alkylés, tandis que la réaction S_N2 donne principalement les produits O-alkylés (8). Par conséquent, en effectuant l'alkylation de l'acétylacétate de méthyle par le α (p-nitrophenyl)-éthanol optiquement actif

par la méthode de Mitsunobu et en comparant les puretés énantiomériques des produits C et O-alkylés, il est possible de déterminer la contribution relative de ces deux mécanismes à la même réaction de C-alkylation.



Les configurations absolues et les excès énantiomériques (e.e.) du réactif utilisé et des produits obtenus, ainsi que leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont rapportés dans le tableau (page suivante).

Ce tableau montre que les produits se forment avec inversion de configuration (13). Leur racémisation est faible par rapport au réactif utilisé et est comparable à ce que nous avons observé précédemment avec les autres alcools (5).

L'alcool A et la cétone C résultant respectivement des produits O et C alkylés ont des excès énantiomériques voisins, et l'alcool résultant de l'isomère Z du produit O-alkylé est davantage racémisé que celui provenant de l'isomère E. L'isomérisation est d'autant plus importante que la coupure du produit O-alkylé est lente (voir renvoi (d) du tableau). Ce résultat indique que la racémisation plus importante pour l'alcool A que pour la cétone C ne résulte pas du processus d'alkylation mais de la coupure du produit O-alkylé. Nous avons confirmé ce point en montrant que l'alcool A perd effectivement 10 % de son activité optique au bout de 24 h dans les conditions d'hydrolyse.

Nous pouvons par conséquent conclure que la réaction de Mitsunobu conduit en fait à des produits C et O-alkylés de même excès énantiomérique, ce qui montre que seule la réaction S_N2 intervient dans l'alkylation.

Tableau

Configuration et [α] ₅₄₆ ²⁰ (c=2, éthanol)	$\text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}\text{-CH}_3$		$\text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$					
	R(+)	35,63 ^(a)	R(-)	29,35 ^(b)				
	Utilisé ^(c) comme réactif	Résultat des ^(d) produits O-alkylés		Résultat du ^(d) produit C-alkylé				
		Z	E					
Configuration abso-	R(+)	48	S(-)	39	S(-)	43	R(-)	46
lue et e.e.	R(+)	42	S(-)	34	S(-)	36	R(-)	39

(a) La configuration absolue a été établie par nitration de l'alcool α -phényl éthylique de configuration connue (9), l'e.e. est déterminé par la méthode de Dale (10).

(b) La configuration et la rotation absolue ont été déterminées par nitration de la phényl-4 pentanone-2 de configuration et de pureté énantiomérique connues (5), nous l'avons confirmée par RMN en utilisant $\text{Eu}(\text{dcm})_3$ (11).

(c) Le R(+) α (p-nitrophenyl)-éthanol est obtenu avec 85 % de rendement et 40 à 48 % d'e.e. par réduction de la p-nitroacétophénone dans l'éther par le complexe formé à partir de LiAlH_4 , d'un équivalent de N méthyl éphedrine et de deux équivalents de diméthyl-2-5 phénol (12).

(d) Après l'alkylation dans les conditions de Mitsunobu (4), le produit brut est traité par un excès de soude aqueuse à 10 %, 24 h à T° ambiante. Dans ces conditions, seul le produit C-alkylé est saponifié, après séparation des produits O-alkylés, acidification et décarboxylation, il conduit à la cétone C. Les isomères Z et E du produit O-alkylé sont séparés par CCM (gel de silice, éluant CH_2Cl_2). L'hydrolyse acide prolongée (HCl 10 %-dioxanne aqueux) conduit à l'alcool. La coupure de l'isomère Z nécessite 48 h à T° ambiante, l'isomère E 24 h. Le rendement global en produits alkylés est de 25 %, le rapport C/O est de 40/60.

Kornblum a déjà souligné que la contribution du mécanisme $\text{S}_{\text{RN}}1$ dans l'alkylation d'un cétoester par des halogénures para-nitrobenzyliques est plus faible avec les bons nucléofuges qu'avec les mauvais (8). Cette conclusion est basée sur la régio-sélectivité de la réaction, c'est-à-dire sur la compétition de la C et de la O-alkylation. Nos résultats montrent que le groupement $\overset{+}{\text{O}}\text{PPH}_3$ de l'agent alkylant intermédiairement formé (voir schéma) est certainement un très bon nucléofuge, puisqu'il rend la substitution $\text{S}_{\text{RN}}1$ indétectable non seulement dans la O mais aussi dans la C-alkylation.

Nous pouvons donc conclure que l'alkylation par la déshydratation intermoléculaire permet de minimiser suffisamment les réactions racémisantes compétitives pour que la corrélation des configurations absolues, et même des puretés énantiomériques, des produits C et O-alkylés soit possible. Mais la précision de cette dernière corrélation dépend de la racémisation qui peut intervenir au cours des coupures hydrolytiques.

REFERENCES

1. J.A. Mills et W. Klyne, "The correlation of configurations, dans W. Klyne, Progress in Stereochemistry", Butterworths, Londres 1954, p. 197 et réf. citées.
2. (a) C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry, 2nd Ed. Cornell, Londres 1969 p. 519. (b) H.M.R. Hoffmann et E.D. Hughes, J. Chem. Soc., 1964, 1252.
3. G. Bram, D. Cabaret, N. Maigrot, J.P. Mazaleyrat et Z. Welvart, J. Chem. Res., 1979, S 196 et M 2301, et 1982, S, 86.
4. O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1.
5. D. Cabaret, N. Maigrot et Z. Welvart, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 5279.
6. (a) H.M.R. Hoffmann et E.D. Hughes, J. Chem. Soc. 1964, 1244. (b) D.B. Denney et R. Dileone, J. Org. Chem., 1961, 26, 984.
7. N. Kornblum, Angew. Chem. Internat. Ed., 1975, 14, 734.
8. N. Kornblum, R.E. Michel, R.C. Kerber, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 5660 et ibid 5662.
9. K. Okamoto, T. Kinoshita, Y. Takemura et H. Yoneda, J.C.S. Perkin II, 1975, 1426.
10. J.A. Dale, D.L. DULL, H.S. MOSHER, J. Org. Chem., 1969, 34, 2543.
11. M.D. Mc Creary, D.W. Lewis, D.L. Wernick et G.M. Whitesides, J. Amer. Chem. Soc. 1974, 96, 1038.
12. J.P. Vigneron et J. Jacquet, Tetrahedron, 1976- 32, 939.
13. 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.

(Received in France 5 December 1983)