

SUBSTITUTION NUCLEOPHILE RADICALAIRE EN CHAÎNE (S<sub>RN</sub><sup>1</sup>): 12eme MEMOIRE<sup>1a</sup>  
 (p)-NITROBENZYLIS DISUBSTITUES ET FONCTIONNALISES EN α

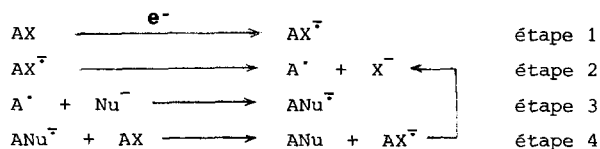
René BEUGELMANS,<sup>\*\*</sup> André LECHEVALLIER et Hervé ROUSSEAU

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France.

Summary: Variously disubstituted and functionalized p-nitrobenzyl substrates 1 and 2 undergo S<sub>RN</sub><sup>1</sup> reactions on treatment with a series of nucleophiles, showing the generality of the extension to functionalized substrates and nucleophiles.

Dans le cadre de travaux sur l'extension de la S<sub>RN</sub><sup>1</sup> ayant pour but de dégager des possibilités nouvelles dans le domaine de la synthèse,<sup>1b</sup> nous avons montré pour ce qui est de la série aliphatique<sup>1a</sup> que des substrats et des nucléophiles dérivés de nitro-alcanes fonctionnalisés réagissaient selon le processus S<sub>RN</sub><sup>1</sup> déjà bien établi pour des réactants beaucoup plus simples. Afin d'étendre la portée de notre observation initiale, il restait à examiner la réactivité, jamais encore étudiée, de substrats benzyliques diversement substitués et fonctionnalisés en α tels 1 et 2<sup>2, 3</sup> vis-à-vis de nucléophiles classiques 3-6<sup>4a, b</sup> ou dérivés de nitro-alcanes fonctionnalisés 7 et 8<sup>1a</sup>

En prenant pour modèle la réaction entre 1 et 3 on observe que le rendement en **ANu**9 (exp. 1) est significativement réduit à l'obscurité (exp. 2) et devient nul sous illumination mais en présence de galvinoxyle (exp. 3) ou d'oxygène (exp. 4). Ces faits sont caractéristiques du mécanisme S<sub>RN</sub><sup>1</sup> en quatre étapes, dont la première (transfert monoélectronique) est photostimulée et où intervient dans la seconde le radical A· dont le piégeage par O<sub>2</sub> livre AOH<sup>4, 6</sup> 13 (en mélange avec son produit de cyclisation 14), ce qui interdit l'étape 3 et interrompt la réaction en chaîne. Les réactions de A·X 2 avec 3 répondent elles aussi aux critères de la S<sub>RN</sub><sup>1</sup> (exp. 13, 14, 15). Les produits **ANu** et **A'Nu** résultent donc d'un processus de C-alcoylation par Substitution Nucléophile Radicalaire en chaîne (S<sub>RN</sub><sup>1</sup>).



Substrat	Experience <sup>5)</sup>		Nucléophile	Produits (%) <sup>a)</sup>					
	n°	conditions		<u>1</u>	<u>A</u> Nu	<u>10</u>	<u>11</u>		
<p><b>1</b></p>	1	b)	<u>3</u> CH <sub>3</sub> -C <sup>-</sup> (NO <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>	30	<u>9</u> 42	10	c)	<u>12</u> c)	
	2	d)	-id-	55	<u>9</u> 20	c)	c)	<u>12</u> c)	
	3	e)	-id-	38	<u>9</u> 0	35	c)		
	4	f)	-id-	80	<u>9</u> 0	c)	c)	<u>12</u> c)	<u>13</u> 10 g)
	5	b)	<u>4</u> C <sup>-</sup> H-CO <sub>2</sub> (Et) <sub>2</sub>	30	<u>15</u> 35	30		<u>16</u> h)	
	6	b) e)	-id-	82	<u>15</u> 0				
	7	b)	<u>5</u> C <sup>-</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	75	-				
	8	b) i)	<u>6</u> CH <sub>3</sub> COCHCO <sub>2</sub> Et	~5 h)	<u>17</u> 40	20		?	
	9	b) j)	<u>7</u> CH <sub>3</sub> C <sup>-</sup> (NO <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	~5 h)	<u>18</u> 5	46			<u>13</u> 22 g) h)
	10	b) j) k)	-id-	~5 h)	<u>18</u> 35	50h)			
	11	b) j)	<u>8</u> CH <sub>3</sub> -C <sup>-</sup> (NO <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OThp	~5 h)		15	25	<u>20</u> 35	
<p><b>2</b></p>	12	b)	<u>3</u>	<u>2</u> 40 h)	<u>A'</u> Nu	<u>21</u> 10			
	13	d)		>85 h)					
	14	e)		>85 h)					
	15	f)		>85 h)					
	16	b)	<u>4</u>	45 h)	<u>22</u> 45				
	17	b) i)	<u>7</u>	-	-	20h)			<u>23</u> c)
	18	b) i)	<u>8</u>	30	-				<u>24</u> 40
			(p) NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>	(p) NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH(NO <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(NO <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>				
			<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>				
			(p) NO <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -C(OH)(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(p) NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>				
			<u>13</u>	<u>14</u>	<u>16</u>				
			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(NO <sub>2</sub> )(CH <sub>2</sub> OThp)CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	[CH <sub>3</sub> -C <sup>-</sup> (NO <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	[CH <sub>3</sub> -C <sup>-</sup> (NO <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OThp] <sub>2</sub>				
			<u>20</u>	<u>23</u>	<u>24</u>				

a) Rendement déterminé par pesée du produit pur, sauf spécification contraire; b) Illumination par quatre tubes néon à lumière visible, 8 heures; c) Produit pur obtenu en quantité suffisante pour déterminer la structure, mais ne permettant pas d'indiquer un rendement significatif; d) Obscurité; e) Galvinoxyle 15%; f) Oxygène; g) En mélange avec la lactone 14; h) Par RMN; i) 30 Heures; j) 20 Heures; k) Addition de 7 1,5 mmol après 6 heures.

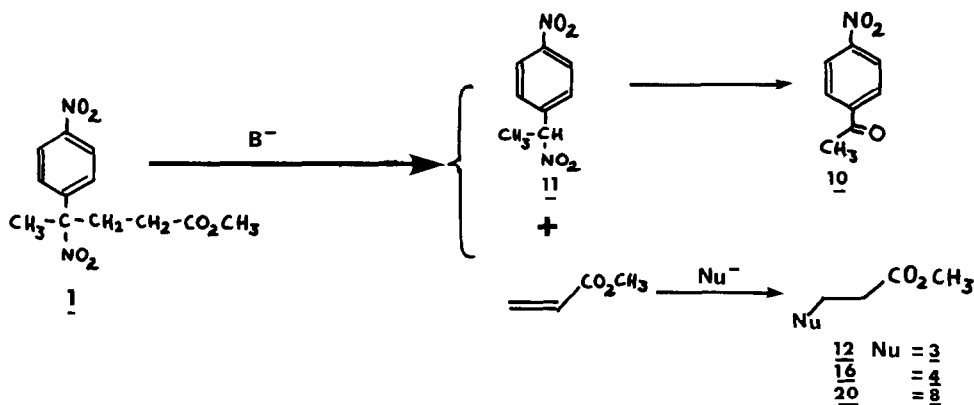
L'encombrement stérique existant simultanément sur les substrats  $(p)\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CR}_1\text{R}_2\text{X}$  ( $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ;  $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3, \text{CH}_2\text{OThp}$ ) et sur les nucléophiles, dont des exemples avaient été étudiés par R.K. NORRIS et Coll. dans des séries plus simples ( $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{alkyle}$ )<sup>6, 7, 8</sup> permet d'expliquer:

1. Le ralentissement et l'abaissement du rendement des réactions entre 1 et 2 et les nucléophiles 3-6 et surtout 7 et 8 (exp. 1, 5, 7, 8, 9, 11) comparativement avec les réactions entre le  $(p)\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{X}$  et les mêmes nucléophiles<sup>1a, 4a, b</sup>

2. L'inertie de 5 vis-à-vis de 1 (exp. 7) comparée à la réactivité convenable de 4 (exp. 5)

3. La O-alcoylation de 1 par le nucléophile ambidant 7 selon un processus  $\text{S}_{\text{RN}}1$ .

La transformation des réactants sous l'influence des conditions basiques inhérentes à la  $\text{S}_{\text{RN}}1$  ne perturbe pas les réactions courtes (15 à 180 minutes)<sup>1a</sup> mais devient importante pour les durées plus longues (8 à 30 heures) requises par 1 et 2 (exp. 1, 8, 9, 10, 11, 17, 18). A partir de 1 il se forme 11 qui s'autoxyde rapidement lors de l'hydrolyse finale (sauf si celle-ci est effectuée sous argon) pour donner 10, et de l'acrylate de méthyle. Ce dernier réagit (addition de Michael) avec les nucléophiles 3, 4, 8 qui se trouvent alors en concentration importante pour donner 12, 16 et 20.



Le nucléophile 7 se dégrade par la même voie que le substrat 1 et on a pu vérifier que le rendement de 18 (exp. 9) est amélioré si pour compenser sa destruction on rajoute 7 en cours de route (exp. 10). Le substrat 2, stable en milieu basique possède par contre une réactivité  $\text{S}_{\text{RN}}1$  moindre que 1 et soumis aux nucléophiles 7 et 8 livre seulement les dimères de ceux-ci 23 (accompagné de 10) et 24, formés par un processus déjà mentionné.<sup>6, 7</sup>

La conclusion essentielle est que la  $\text{S}_{\text{RN}}1$  intervient entre des réactants plus variés et surtout plus hautement fonctionnalisés qu'on ne le pensait récemment encore,<sup>1a, 4b</sup> et qu'elle devrait ouvrir la voie, à condition de tenir compte des limitations mises en relief dans cette étude, à de nouveaux développements en synthèse.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

1. a) Mémoire n°11: R. BEUGELMANS, A. LECHEVALLIER et H. ROUSSEAU, Tetrahedron Letters, 1983, 1787; b) En série aromatique: R. BEUGELMANS, M. BOIS-CHOUSSY et B. BOUDET, Tetrahedron, 1983, 39, 4153.
2. Produits préparés selon la méthode décrite par N. KORNBLUM, L. CHENG, R.C. KERBER, M.M. KESTNER, B.N. NEWTON, H.W. PINNICK, R.G. SMITH et P.A. WADE (J.Org.Chem., 1976, 41, 1560), et également étudiée par R.K. NORRIS et D. RANGLES, Aust.J.Chem., 1979, 32, 2413.
3. Tous les nouveaux produits possèdent des caractéristiques spectrales (masse, R.M.N., I.R.) en accord avec les structures.
4. a) N. KORNBLUM, Angew.Chem.Int.Ed., 1975, 14, 734; b) N. KORNBLUM in "The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivatives", Ed. S. PATAI, Suppl. F, Vol. 2, p. 362, 1982.
5. Protocole général: Dans le D MSO (10 ml) sont ajoutés successivement NaH (lavé au pentane) (1,4 mmol), le nucléophile (1,5 mmol) et le substrat (1 mmol). La réaction, maintenue sous argon est effectuée selon les indications du Tableau et extraite par l'éther (3 x 50 ml) après hydrolyse dans 100 ml d'eau et neutralisation à l'acide.
6. R.K. NORRIS et D. RANGLES, Aust.J.Chem., 1976, 29, 2621.
7. R.K. NORRIS et D. RANGLES, Aust.J.Chem., 1982, 35, 1621.
8. R.K. NORRIS et D. RANGLES, J.Org.Chem., 1982, 47, 1047.

(Received in France 3 March 1984)