

UNE METHODE D'ANNELATION PERMETTANT DE CONSTRUIRE DES CYCLES A 5 ET 6 CARBONES

Eric BROWN, Michel RAGAUT et Joël TOUET

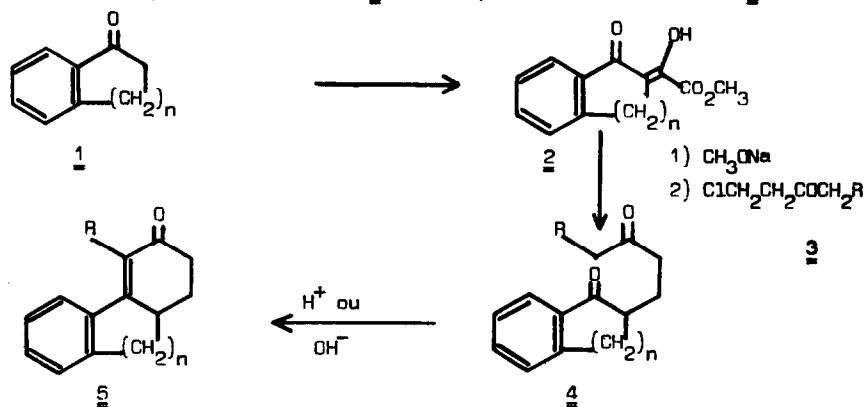
Laboratoire de Synthèse Organique
C.S.U. - Route de Laval - 72 - LE MANS

(Received in France 21 January 1971; received in UK for publication 16 March 1971)

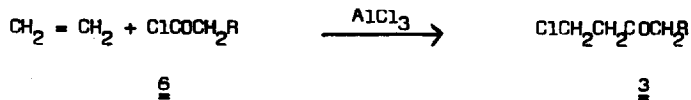
1) Introduction

La méthode d'annélation décrite ci-après peut se substituer aux méthodes courantes dans lesquelles l'étape principale consiste à effectuer une réaction de Michael entre une vinylocéto (ou l'iodométhylate de la base de Mannich correspondante) et une céto cyclique (ou son énamine, ou son dérivé α -hydroxyméthylène).

L'étape principale de notre méthode d'annélation consiste à alcoyler l'énolate de sodium d'une α -méthoxyalcyloéto telle que 2 par une β -chlorocéto du type 3.



Facilement préparées par condensation alcaline de l'oxalate de méthyle sur les cétones, les α -méthoxyalcyloéto analogues de 2 sont connus depuis fort longtemps (1), et cependant rares sont les auteurs qui ont cherché à alcoyler de tels composés (2 à 5). A notre connaissance, aucune étude systématique de l'alcoylation des α -méthoxyalcyloéto n'a été décrite à ce jour. Quant aux β -chlorocéto du type 3, elles sont aisément préparées par addition du chlorure d'acide 6 sur l'éthylène (6 à 8) :



L'examen de la littérature a montré qu'il n'existait que peu d'exemples d'alcoylation de cétones cycliques par des β -chlorocéto analogues de 3 (9, 10) et que les résultats obtenus n'étaient parfois guère encourageants (11 à 13).

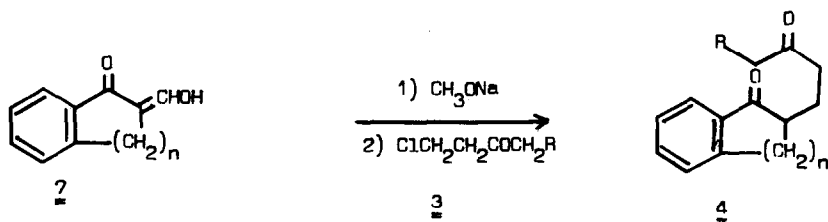
2) Description de la présente méthode d'annélation.

Par condensation de l'oxalate de méthyle sur la cétone bicyclique 1 en présence de méthylate de sodium, on obtient la méthoxalylcétone 2 avec de très bons rendements. Le composé 2, stable et généralement cristallisé, est facile à purifier et manipuler. En traitant l'énolate de sodium de 2 ($n = 1$ et 2) par la β -chlorocétone 3 ($R = H$ et CH_3) dans le méthanol à reflux, on observe une C-alcoylation de l'énol 2, suivie d'une élimination quantitative du groupement méthoxalyle, ce qui conduit à la δ -dicétone 4 avec de bons rendements. A l'état brut, la dione 4 est déjà très pure : à peine colorée, elle est exempte des goudrons et des polymères généralement obtenus lors des réactions de Michaël entre vinylcétone et énamines de cétones cycliques. Par crotonisation intramoléculaire en milieu acide ou alcalin, selon les méthodes habituelles décrites dans la littérature, la dione 4 fournit la cétone d'annélation 5 avec de bons rendements.

Le tableau ci-dessous résume quelques résultats obtenus dans ce domaine :

β -chlorocétone <u>3</u>	Cétone <u>2</u> (Rdt à partir de <u>1</u>)	Dione <u>4</u> (Rdt à partir de <u>2</u>)	Cétone <u>5</u> (Rdt à partir de <u>4</u>)
$R = H$	$n = 1$ F = 99-100° (77 %)	$n = 1, R = H$ huile (69 %) décrite (14)	$n = 1, R = H$ F = 99-100° (70 %) décrite (14)
$R = CH_3$	$n = 1$ F = 99-100° (77 %)	$n = 1, R = CH_3$ huile (65 %) décrite (14)	$n = 1, R = CH_3$ F = 65° (54 %) décrite (14)
$R = H$	$n = 2$ décrite (15)	$n = 2, R = H$ F = 30° (65 %) décrite (16)	$n = 2, R = H$ F = 77° (85 %) décrite (16)
$R = CH_3$	$n = 2$ décrite (15)	$n = 2, R = CH_3$ F = 40-41° (75 %)	$n = 2, R = CH_3$ huile (85 %) décrite (17)

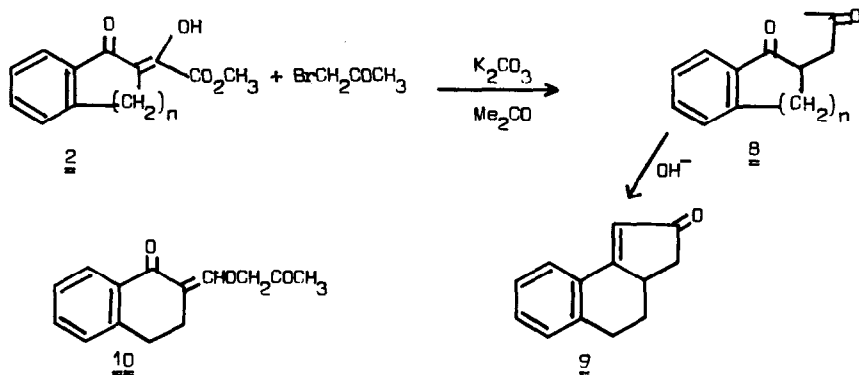
Afin de comparer les α -méthoxalylcétone à leurs analogues bien connus, les α -hydroxyméthylèneécétone, nous avons alcoylé l'énolate de sodium de l'hydroxyméthylène-2 indanone-1 (2, $n = 1$) par la β -chlorocétone 3 ($R = CH_3$) et nous avons obtenu la δ -dicétone 4 ($n = 1$, $R = CH_3$) attendue avec un rendement de 76 % :



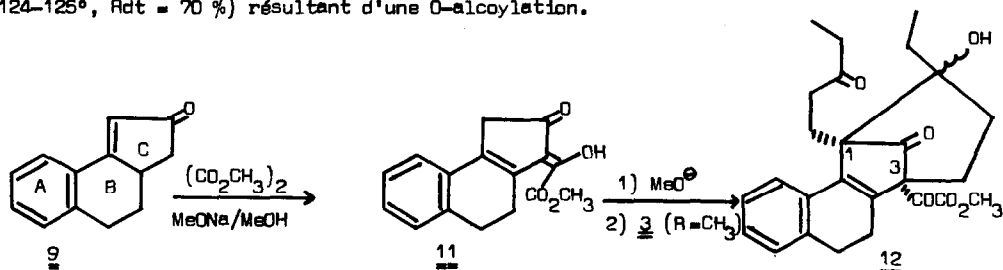
D'autre part nous avons traité l'énolate de sodium de 2 ($n = 2$) par le bromure de propargyle dans le benzène, ce qui a fourni la propargyl-2 tétralone-1 ($F = 49-51^\circ$, $\text{Rdt} = 70\%$) que nous avons déjà préparée (18) à partir de l'hydroxyméthylène-2 tétralone-1 (2, $n = 2$).

Nous avons pu constater à plusieurs reprises que la présente méthode d'annélation donnait de meilleurs résultats que les synthèses de Mannich-Robinson classiques. Ainsi, l'énol 2 ($n = 1$) réagit en milieu alcalin sur l'iodométhyle dérivé de la piperidino-1 pentanone-3 pour donner une dione 4 ($n = 1$, $R = \text{CH}_3$) très impure avec un rendement de 55 % seulement (en tenant compte de la quantité importante de l'énol de départ récupéré inchangé).

Si l'on alcoyle l'énol 2 par une cétone α -halogénée, à la place de la β -chlorocétone 3 ci-dessus, le cycle d'annélation obtenu possède 5 carbones au lieu de 6. Ainsi, nous avons traité l'énol 2 ($n = 2$) par la bromacétone en présence de carbonate de potassium dans l'acétone (4) et nous avons obtenu le composé C-alcoylé attendu 8 ($n = 2$), ($F = 48-50^\circ$, $\text{Rdt} = 75\%$) déjà décrit (18, 19), lequel fournit par crotonisation intramoléculaire la benz(e)indénone-2



(9) décrite (18, 19). Par contre, en traitant l'énolate de sodium de l'hydroxyméthylène-2 tétralone-1 (2, $n = 2$) par la bromacétone dans le benzène, nous avons obtenu l'éther d'énol 10 ($F = 124-125^\circ$, $\text{Rdt} = 70\%$) résultant d'une O-alcoylation.



Afin de préparer des systèmes tétracycliques du type C-nor D-homostéroïde au moyen de la présente méthode d'annélation, nous avons condensé l'oxalate de méthyle sur la benz(e) indénone-2 (9) et obtenu l'énol 11 (F = 127-130°, Rdt = 87 %). Le dérivé sodé de ce dernier a été traité par la chloro-1 pentanone-3 (3, R = CH₃) dans le méthanol et au lieu de la δ-dicéto-4 (n = 1) attendue, nous avons obtenu le composé 12 (Rdt = 43 %) résultant d'une double alcoylation en position 1 et 3 et d'une céto-lisation sans déshydratation (20). Le point de fusion indéfini (F = 112-127°) de 12 et son examen au microscope, qui montre l'existence de deux sortes de cristaux, suggèrent que l'on est en présence de 2 stéréoisomères au niveau de la fonction alcool tertiaire.

Toutes les méthodes traditionnelles d'annélation que nous avons utilisées par la suite pour construire un cycle D à 6 carbones sur la benz(e) indénone-2 (9) n'ont conduit qu'à des goudrons.

Les structures des composés nouveaux 2 (n = 1), 4 (n = 2, R = CH₃), 10, 11 et 12 ont été établies ou confirmées par l'analyse centésimale, les spectres IR, de RMN, et parfois les spectres de masse.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A. KOTZ et L. HESSE, Annalen, 1905, 342, 306.
- (2) H.J. RINGOLD et G. ROSENKRANZ, J. Org. Chem., 1956, 21, 1333.
- (3) J.A. HOGG, F.H. LINCOLN, R.W. JACKSON et W.P. SCHNEIDER, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 6401.
- (4) Y. MAZUR et F. SONDHEIMER, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 5220.
- (5) D.E. FLOYD, Brevet U.S. 2 523 692, 26 Sept. 1950 (ou : Chem. Abs., 1951, 45, 6216).
- (6) R.B. WOODWARD, F. SONDHEIMER, D. TAUB, K. HEUSLER et W.M. McLAMORE, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4223.
- (7) E.M. McMAHON, J.N. ROPER, W.P. UTERMOHLEN, R.H. HASEK, R.C. HARRIS et J.H. BRANT, J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 2971.
- (8) S. ARCHER, W.B. DICKINSON et M.J. UNSER, J. Org. Chem., 1957, 22, 92.
- (9) J. WALKER, J. Chem. Soc., 1936, 1585.
- (10) F.H. HOWELL et D.A.H. TAYLOR, J. Chem. Soc., 1958, p. 1248 et 1959, p. 1611.
- (11) D. CAPON, M.M. CLAUDON, R. CORNUBERT, H. LEMOINE et G. VIVANT, Bull. Soc. chim. France, 1958, 847.
- (12) R. WIELAND, H. VEBERWASSER, G. ANNER et K. MIESCHER, Helv. Chim. Acta., 1953, 36, 376.
- (13) S.C. RAY et V.R. GHATAK, J. Indian Chem. Soc., 1959, 36 (3), 137.
- (14) J. DAVEY, B.R.T. KEENE et G. MANNERING, J. Chem. Soc., (C), 1967, 120.
- (15) W.E. BACHMANN, W. COLE et A.L. WILDS, J. Amer. Chem. Soc., 1940, 62, 824.
- (16) H. CHRISTOL, M. MOUSSERON et R. SALLE, Bull. Soc. chim. France, 1958, 556.
- (17) E. BROWN et M. RAGAUT, Compt. rend. Acad. Sci., 1970, (C), 270, 747.
- (18) E. BROWN et J. TOUET, Compt. rend. Acad. Sci., 1970, (C), 270, 852.
- (19) A.L. WILDS et J.A. JOHNSON, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 86.
- (20) J.D. ROBERTS, Nuclear Magnetic Resonance, Mc Graw Hill, London, 1959, p. 36.