

Handwritten: 2097

CONTROLE STEREOCHIMIQUE D'UN CENTRE ASYMETRIQUE FORME EN α DE CARBOXYLES
PAR HYDROLYSE D'ENAMINES BICYCLIQUES : SYNTHESE STEREOSELECTIVE
DE γ CETO-ACIDES DIASTEREISOISOMERES.

Jacqueline Ficini et Anne Marie Touzin

Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse
8, rue Cuvier - Paris (5e).

(Received in France 14 April 1972; received in UK for publication 18 April 1972)

Nous avons décrit la synthèse des amino-bicyclo-octénones 1 et 2 (voir schéma I) par cycloaddition du N,N diéthylaminopropyne avec les cyclohexènes-2 ones-1 correspondantes et la transposition de ces adduits en leurs isomères 3 et 4 par action de l'eau (1) (2).

Nous montrons ici que la fonction énamine de ces adduits est hydrolysée avec une haute stéréosélectivité et qu'il est possible de contrôler le cours stérique de cette hydrolyse en variant les conditions opératoires.

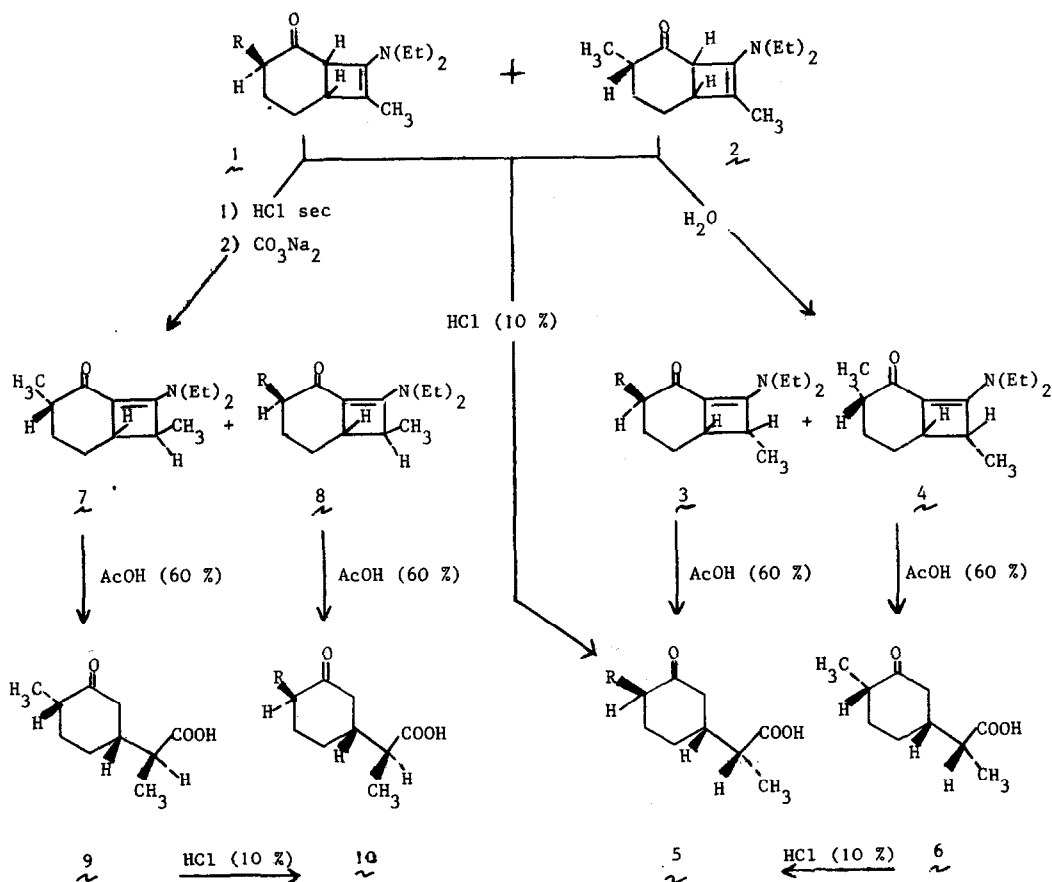
En effet, lorsqu'elle est effectuée par une solution d'acide chlorhydrique à 10 %, cette hydrolyse conduit en 1 heure à la température ordinaire aux γ céto-acides 5 exempts de leurs isomères 10, mais aussi dans le cas de 5b de l'isomère 6 :

5a : F 76° ; Rdt 70 % ; RMN (3) (CDCl₃) 1,15 (d) (3H).

5b : F 81° ; Rdt 70 % ; RMN (CDCl₃) 1,15 (d) (CH₃ α de COOH) 1,0 (d) (CH₃ eq. α de C=O)

L'absence des isomères 10 prouve bien la haute stéréosélectivité de cette hydrolyse, mais celle de l'isomère 6 ne signifie pas pour autant que seul est formé l'adduit 1b et que le groupement méthyle a orienté l'attaque de l'ynamine sur la face opposée de la cyclénone. En effet, si l'hydrolyse est effectuée avec une solution d'acide acétique à 60 % (1 heure, t° ordinaire) au lieu d'acide chlorhydrique, on obtient alors, un mélange des 2 céto-acides 5b et 6 : [RMN (CDCl₃) : 1,15 (d) (CH₃ α de COOH) 1,0 (d) (CH₃ eq.) et 1,10 (d) (CH₃ ax. α de C=O)], qui conduit en 1 heure par action d'une solution d'HCl à 10 % au seul céto-acide 5b. (le doublet à 1,10.10⁻⁶ n'est plus détecté en RMN).

L'hydrolyse, en milieu chlorhydrique ou acétique, des énamino-cétones 3 et 4 méthyle "endo", (2) formées par transposition de la double liaison de l'énamine des cycloadduits primaires 1 et 2 par action de l'eau, conduit aux mêmes céto-acides que celle des adduits 1 et 2.



SCHEMA I

a : R = H

b : R = CH₃

Il est possible d'obtenir les énaminocétone isomères 7 et 8 à méthyle "exo", thermodynamiquement plus stables que 3 et 4, en traitant les adduits 3 et 4 (ou d'ailleurs 1 et 2) par l'acide chlorhydrique sec pendant 24 heures, puis, par une solution concentrée de carbonate de sodium :

8a : E_{0,05} 97° ; Rdt 75 % ; I.R. (film) 1640, 1570 cm⁻¹ ; U.V. (cyclohexane) λ_{max} 320 nm
ε 17 000 ; RMN (CCl₄) 1,25 (d) (CH₃ exo.).

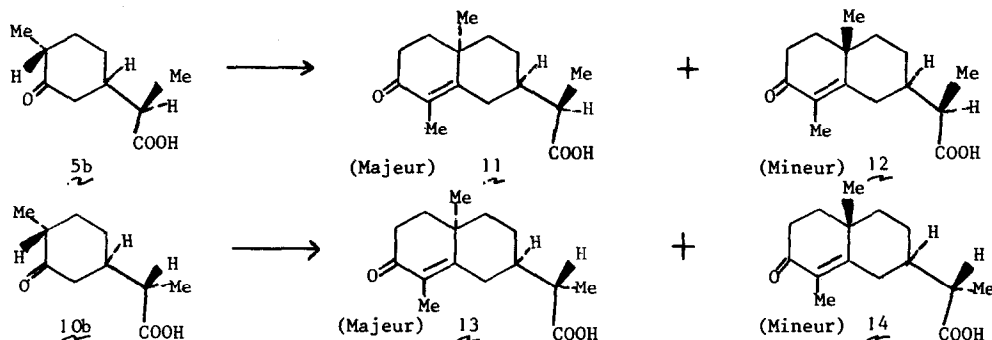
7 + 8b : E_{0,03} 100° ; Rdt 85 % ; I.R. (film) 1640, 1570 cm⁻¹ ; RMN (CCl₄) : 1,25 (d)
(CH₃ exo) 1,0 (d) (CH₃ eq.) 1,10 (d) (CH₃ ax.).

L'hydrolyse par une solution d'acide acétique à 60 % (1 heure, t° ordinaire) des énamino-cétones 7 et 8 à méthyle "exo" conduit alors aux céto-acides 9 et 10 exempts de leurs diastéréoisomères 5 et 5 (non détectés en RMN ; moins de 5 % en CPV). Le céto-acide 9b s'équilibre en 1 heure en céto-acide 10b par action d'une solution d'HCl à 10 %, à température ordinaire.

10a : E_{0,05} 130° ; Rdt 70 % ; RMN (CDCl₃) 1,20 (d) (3H)

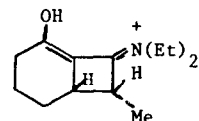
10b : E_{0,05} 135° ; Rdt 70 % ; RMN (CDCl₃) 1,20 (d) (CH₃ en α de COOH) 1,0 (d) (CH₃ eq.)

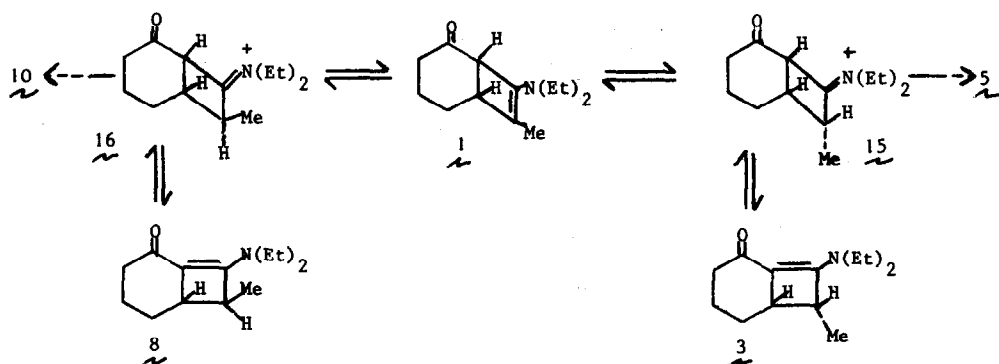
Les céto-acides 5 et 10 se différencient en RMN (déplacement chimique des signaux correspondants aux méthyles en α du carboxyle) et en chromatographie en phase gazeuse. Nous avons comparé chacun d'eux au mélange équimoléculaire de ces 2 acides obtenus par réaction du méthylmalonate d'éthyle sur les cyclohexones correspondantes dans les conditions de la réaction de Michaël. De plus, leur structure a été démontrée dans le cas de 5b et 10b, par passage aux céto-acides 11 (F 125°) et 12 (F 135°) d'une part, ainsi que 13 (F 181°) et 14 (F 145°) d'autre part, selon une réaction d'annélation de Robinson avec l'éthyl-vinyl cétone et identification de ces acides avec des échantillons authentiques préparés selon (4).



La haute stéréosélectivité de ces réactions de transposition et d'hydrolyse peut être rationalisée en admettant que la protonation de l'énamine des adduits 1 (ou 2) conduit cinétiquement à un ion immonium du type 15 dans lequel le proton s'est fixé sur la face "exo" moins encombrée que la face "endo". Cet ion immonium peut être en équilibre* avec son isomère 16 thermodynamiquement plus stable, par l'intermédiaire de l'énamine 1, mais cet équilibre n'a le temps de s'établir que si l'ion immonium est formé en l'absence d'eau. En effet, dans ces conditions seulement (HCl sec, 24 heures) l'ion immonium 15 à méthyle "endo" évolue vers l'ion immonium 16 à méthyle "exo" puisqu'on met en évidence les énamino-cétones 8, et les céto-acides 10 qui en dérivent.

* Il peut également être en équilibre avec une forme énol, telle que :





En milieu neutre, l'énamine 1 est protonnée par l'eau pour donner l'ion immonium 15 qui conduit rapidement aux énaminocétones 3 dans lesquelles la configuration du centre asymétrique n'a pas changé. Cette énaminocétone peut être isolée dans ce cas, car sa basicité, beaucoup plus faible que celle de 1 (6) déplace l'équilibre $15 \rightleftharpoons 3$ essentiellement vers 3.

L'équilibre $15 \rightleftharpoons 3$ s'établit par contre en milieu acide aqueux et l'ion immonium 15 évolue alors vers les céto-acides 5. Cette hydrolyse est comme dans le cas des amino-bicyclohepténones (7) cinétiquement contrôlée, car la séquence $1 \rightarrow 15 \rightarrow 5$ est suffisamment rapide pour que les réactions d'équilibration des ions immonium $15 \rightarrow 1 \rightarrow 16$ ou des β dicétones correspondantes n'aient pas lieu.

Outre son intérêt théorique, cette méthode est particulièrement utile en synthèse, puisqu'elle permet de préparer à volonté l'un ou l'autre des γ céto-acides diastéréoisomères de la série des acides (cyclohexyl-1' oxo-3')-2 propioniques obtenus en mélange équimoléculaire par d'autres voies, comme par exemple, celle de la réaction de Michaël.

Bibliographie :

- 1) J. Ficini, A. Krief - Tetrahedron Letters - 18, 1431 (1969)
- 2) J. Ficini, A.M. Touzin - Tetrahedron Letters - (1972) (ce numéro).
- 3) Varian T 60, 60 MC, Référence interne TMS, les déplacements chimiques sont donnés en millionièmes ($\pm 0,02$).
- 4) Y. Abe, T. Harukawa, T. Miki, M. Sumi, H. Ishikawa et T. Toga - Proc. Jap. Acad. - 425 (1952) - J. Amer. Chem. Soc. - 75, 2567 (1953). - Proc. Jap. Acad. - 116 (1954) - J. Amer. Chem. Soc. - 77, 1416 (1955). Les structures des acides racémiques, 11, 12, 13 et 14 précurseurs des santonines correspondantes ont été confirmées par l'analyse aux rayons X de l' α bromo-santonine naturelle (5).
- 5) J.D. Asher et G.A. Sim - J. Amer. Chem. Soc. - 1584 (1965)
- 6) N.J. Léonard, J.A. Adamick - J. Amer. Chem. Soc. - 81, 595 (1959).
- 7) J. Ficini, A. Krief - Tetrahedron Letters - 17, 1397 (1970).