

STEREOSPECIFICITE DE L'ATTAQUE DU N,N DIETHYLAMINOPROPYNE
 SUR LA METHYL-5 CYCLOHEXENE-2 ONE :
 CONTROLE STEREOCHIMIQUE DE 3 CENTRES ASYMETRIQUES.

Jacqueline Ficini et Anne Marie Touzin.

Université Paris VI.

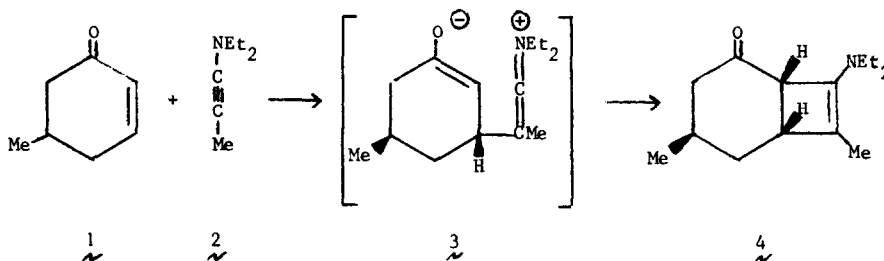
Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse
 8, rue Cuvier - Paris (5e).

(Received in France 27 February 1974; received in UK for publication 5 March 1974)

Il y a peu de réaction, en série cyclohexanique, où la présence d'un substituant équatorial soit suffisante pour déterminer la configuration du nouveau centre d'asymétrie créé en 1-3 du substituant.

Nous montrons ici que la cycloaddition du N,N diéthylamino-propyne 2 (1) sur un équivalent de méthyl-5 cyclohexène-2 one 1 (2), dans les conditions utilisées pour cyclohexenone ou la méthyl-6 cyclohexène-2 one (3), constitue un exemple très net d'un tel contrôle.

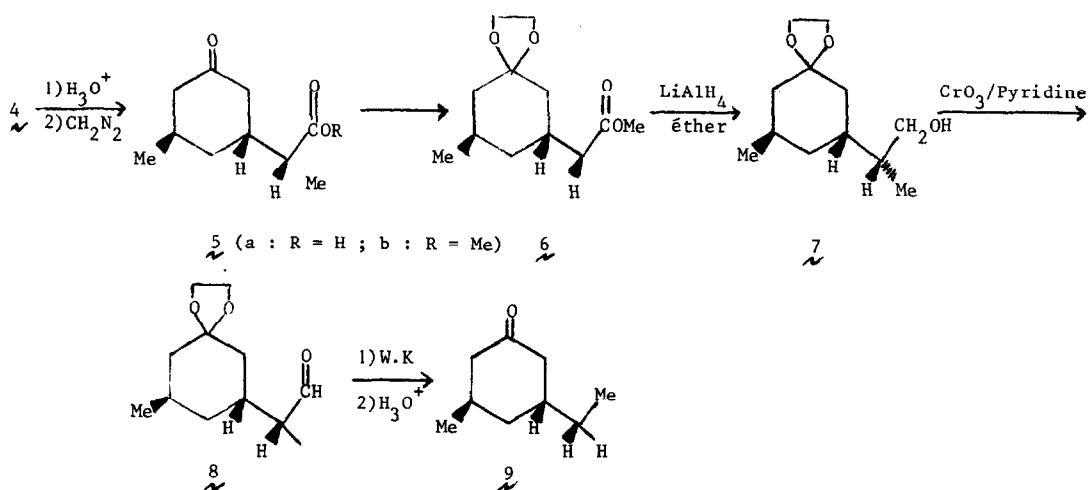
L'attaque de 2 sur la double liaison électrophile en γ du méthyle engendre, en effet, par l'intermédiaire probable de l'ion dipolaire 3, l'énamine bicyclique 4 dans laquelle les 2 hydrogènes angulaires sont *cis* au méthyle : [$E_{0,05}$ 92° ; Rdt 50 % ; IR (film) 1695, 1675 cm^{-1} ; RMN (4) (CCl_4) : 1 (t), 1,05 (d), (t + d = 9H), 1,65 (s, 3H), 3 (q, 4H).]



La pureté stéréochimique (5) de la bicyclo-énamine 4 a été établie par son hydrolyse en cétone-acide 5a qui conduit par réduction de la fonction acide (5 \rightarrow 6 \rightarrow 7 \rightarrow 8 \rightarrow 9 (voir schéma I) à l'isopropyl-3 méthyl-5 cyclohexanone 9 comparée à des

échantillons authentiques d'isomères cis préparé selon (6) [$E_{0,02}$ 50-52°, 2-4 DNPH 142° ; semi-carbazone 210° ; IR (film) 1715 cm^{-1} ; RMN (7) (CDCl_3) : 0,91 (d,6H), 1,04 (d,3H)] et trans préparé selon (8) [$E_{0,01}$ 47-48° ; semi-carbazone 182° ; IR (film) 1715 cm^{-1} ; RMN (7) (CDCl_3) : 0,93 (d_1), 0,98 (d_2), ($d_1 + d_2 = 9\text{H}$)]

L'hydrolyse de l'énamine 4 est effectuée par une solution d'HCl à 10 % selon (9,10) et fournit le céto-acide 5a : [F 90° ; Rdt 75 % ; IR (CCl_4) 3200-2500, 1710 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) 1 (d,3H), 1,20 (d,3H)] , qui est estérifié par le diazométhane en céto-ester 5b : [$E_{0,08}$ 85° ; Rdt 95 % ; IR (film) : 1715, 1740 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3 : 1 (d,3H), 1,20 (d,3H), 3,70 (s,3H)] . Après acétalisation du carbonyle cétonique de 5b, l'ester 6 [$E_{0,05}$ 88° ; Rdt 90 % ; IR (film) 1740 cm^{-1}] est réduit par LiAlH_4 dans l'éther, en alcool 7 [$E_{0,05}$ 102-104° ; Rdt 90 % ; IR (CCl_4) 3640, 3450 cm^{-1}] qui est oxydé par CrO_3 dans la pyridine en aldéhyde 8 [$E_{0,05}$ 86-88° ; Rdt 77 % ; IR (film) 2700, 1730 cm^{-1}] lui-même transformé en isopropyl-3 méthyl-5 cyclohexanone trans 9 (Rdt 78 %) par réduction de Wolff-Kishner selon (10) et désacétalisation :



L'échantillon 9, issu du céto-acide 5a est identique (E, semi-carbazone, IR) à l'isomère trans préparé selon (8), le point de fusion des semi-carbazones d'origine différente ne présente pas de dépression. On remarque que l'échantillon d'isomère trans préparé selon (8) contient (CPV, RMN) environ 10 % d'isomère cis, alors que l'échantillon provenant de l'hydrolyse de l'adduit 4 est (CPV, RMN) stéréochimiquement pur.

La relation trans entre le cycle à 4 chaînons et le méthyle cyclohexanique étant établie, nous avons vérifié que le cours stérique de l'hydrolyse de l'énamine bicyclique (4 \rightarrow 5a) était contrôlé par les conditions opératoires, comme c'est le cas

en ce qui concerne les bicycloénamines issues de la cycloaddition de **2** avec la cyclopenténone (**9**) ou la cyclohexénone (**10**).

Sous contrôle cinétique (voir schéma I), l'hydrolyse de **4** devait conduire au céto-acide **5a** alors que sous contrôle thermodynamique elle devait engendrer le céto-acide diastéréoisomère **11** (voir schéma II). C'est bien ce qui est observé puisque, si la réaction est thermodynamiquement contrôlée, la bicyclo-énamine **10** [$E_{0,04}$ 100-102° ; Rdt 95 % ; IR (film) 1640, 1560 cm^{-1} ; RMN (CCl_4) : 1 (d,3H), 1,15 (t,6H), 1,25 (d,3H), 3,5 (m,4H)] obtenue après traitement de **4** par HCl sec, puis par Na_2CO_3 selon (10), engendre par hydrolyse (AcOH, 10 N), le céto-acide **11** : [$E_{0,05}$ 118-120° ; Rdt 70 % ; IR (CDCl_3) 3200-2500, 1710 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) (**4**) : 1 (d,3H), 1,20 (d,3H)]. Le temps de rétention en CPV (**12**) des céto-acides diastéréoisomères **5a** (11 min. 50 sec.) et **11** (14 min. 54 sec.) permet de constater que **11** contient environ 5 % de **5a** alors que **5a** est chromatographiquement pur.

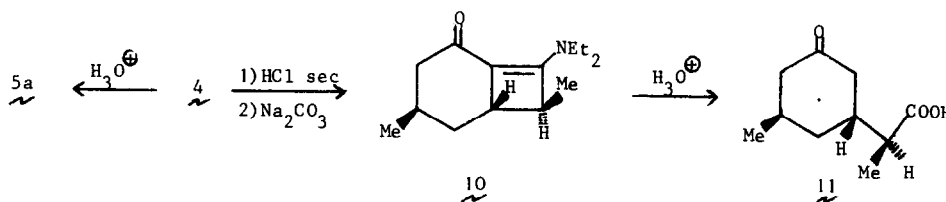


Schéma II

La méthode que nous proposons permet donc, non seulement de réaliser comme c'est le cas de la réaction de Michaël, la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone, mais aussi de fixer dans le même temps la configuration relative de 2 ou 3 centres asymétriques dont l'un fait partie d'une chaîne latérale flexible. Cet outil de synthèse, riche de possibilités nous a permis récemment de réaliser la première synthèse stéréospécifique de la dl juvabione (**13**).

Bibliographie :

- 1) Le N,N diéthylaminopropyne est commercial - Ets Fluka, Suisse.
- 2) J.P. Blanchard et H.L. Goering - J. Am. Chem. Soc. - 73, 5963 (1951).
- 3) J. Ficini et A.M. Touzin - Tetrahedron Letters - 21, 2093 (1972).
- 4) Varian T 60 Mc, référence interne Tétraméthylsilane.
- 5) L'analyse élémentaire de **4** ainsi que celle des intermédiaires décrits dans cet article sont correctes.
- 6) E.L. Eliel et F.J. Bires - J. Am. Chem. Soc. - 88, 3334 (1966).
- 7) Varian XL 100, 100 Mc, référence interne Tétraméthylsilane - Nous remercions vivement Mlle Odile Convert - Centre de Spectrochimie de l'Université Paris VI, d'avoir enregistré

ces spectres.

- 8) N. Allinger et C.K. Riew - Tetrahedron Letters - 12, 1269 (1966).
Organic Reactions - G.H. Posner, New-York, J. Wiley - 19, 18 (1972).
- 9) J. Ficini et A. Krief - Tetrahedron Letters - 11, 885 (1970).
- 10) J. Ficini et A.M. Touzin - Tetrahedron Letters - 21, 2097 (1972).
- 11) Huang Minlong - J. Am. Chem. Soc. - 68, 2487 (1946).
- 12) DEGS 10 % H_3PO_4 , 20 %, 2,5 m, $1/8$ Inj. 280° , four 200° , gaz vecteur: Helium, 30 ml/min.
(CPV des échantillons avant purification).
- 13) J. Ficini, J. d'Angelo et Jeanine Noiré - J. Am. Chem. Soc. - (sous presse).