

SYNTHÈSE STERÉOSELECTIVE DE CYANO-CYCLOBUTANONES ET DE PENTANOLIDES ANNELLES, VIA LA BICYCLO (3-2-0) CYANO-ENAMINE OBTENUE PAR CYCLOADDITION DU N,N DIETHYLAMINOPROPYNE AVEC LE CYANO-1 CYCLOPENTÈNE-1.

par Jacqueline Ficini, Jean d'Angelo, Arnaud Eman, Anne Marie Touzin.

Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse.

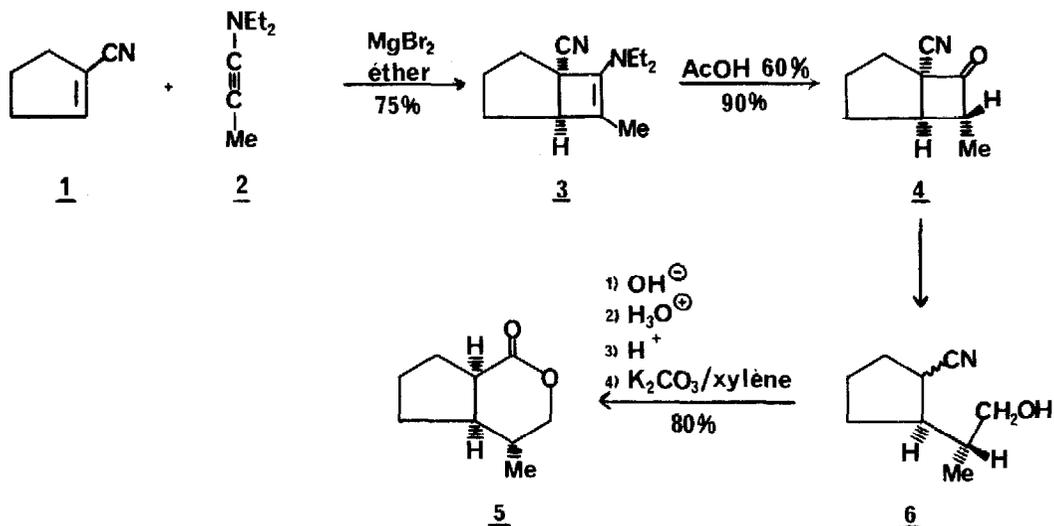
Université Pierre et Marie Curie

8, rue Cuvier - Paris (5e).

Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S. N° 475.

(Received in France 18 December 1975; received in UK for publication 19 January 1976)

La séquence que nous décrivons ici, permet de réaliser à partir du cyano-1 cyclopentène-1 1 et du N,N diéthylamino-propyne 2 et avec d'excellents rendements, la synthèse de la cyano-bicyclo (3-2-0) heptanone 4 et de la lactone bicyclique 5 dans lesquelles la configuration relative des 3 centres asymétriques a été contrôlée :



Synthèse de la cyano bicyclo (3-2-0) heptanone 4

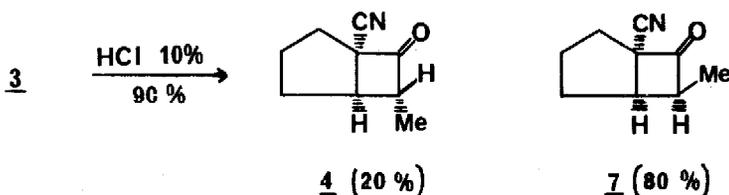
La cycloaddition du N,N diéthylamino-propyne 2 avec le cyano cyclopentène 1, conduit, dans les conditions que nous avons décrites pour les nitriles α-β

insaturés (1), à la cyano-bicyclo (3-2-0) énamine 3 [$E_{0,1}$ 82-83° ; IR (film) : 2230, 1680 cm^{-1} ; RMN (CCl_4) : 1,1 (t,6H), 1,65 (s,3H), 3,1 (q,4H)] avec un rendement de 75 %.

Nous avons montré que le cours stérique de l'hydrolyse des bicyclo (3-2-0) et (4-2-0) énamines obtenues par cycloaddition des ynamines avec la cyclopenténone (2) et diverses cyclohexénone (3) peut être contrôlé, avec une très grande stéréosélectivité.

C'est aussi le cas, en ce qui concerne la bicyclo-énamine 3, à condition, néanmoins que l'hydrolyse soit effectuée par une solution d'acide acétique à 60 % (30 minutes, 25°). Avec cet acide, le β céto-nitrile 4 à méthyle exo [$E_{0,005}$ 75° ; IR (film) : 2240, 1790 cm^{-1} ; RMN (4)] formé avec un rendement de 90 % est accompagné de moins de 5 % de son diastéréoisomère 7 à méthyle endo.

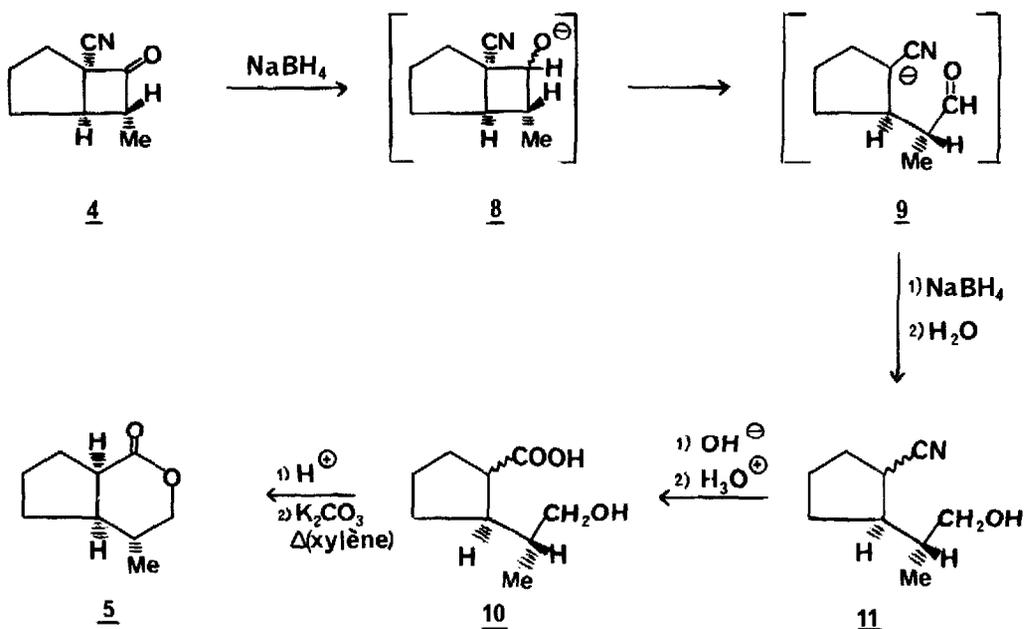
L'utilisation de l'acide acétique est essentiel, car cette même hydrolyse conduite en présence d'une solution d'acide chlorhydrique engendre, avec un rendement de 90 %, le mélange des β céto-nitriles isomères 4 (20 %) et 7 (80 %) avec prédominance de l'isomère 7 à méthyle endo [RMN (4)] (5).



Synthèse de la lactone bicyclique 5

La rupture du cycle à 4 chaînons du β céto-nitrile 4 n'intervient pas en milieu acide, mais a lieu, par contre, après attaque nucléophile du carbonyle. Cette ouverture 8 \rightarrow 9 est spécialement favorable car elle conduit à une charge négative stabilisée par la présence du groupe nitrile en décomprimant, dans le même temps, la tension du système (3-2-0) bicyclique. Néanmoins, pour que l'ouverture du cyclobutane soit stéréosélective, l'attaque du carbonyle doit avoir lieu sans énolisation de la cyclobutanone. Ces conditions ne sont pas remplies par des bases fortes comme la potasse aqueuse par exemple mais par les hydrures métalliques.

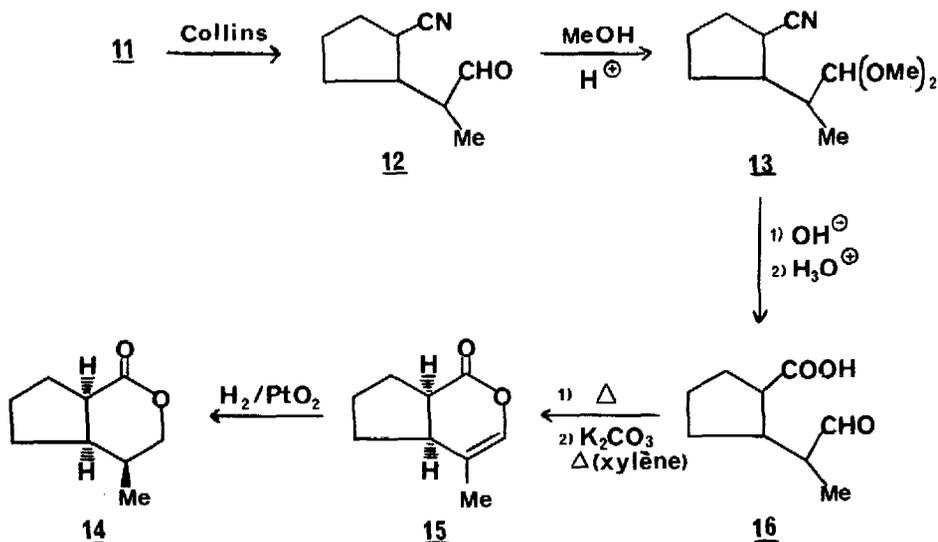
En effet, l'alcoolate 8 obtenu par réaction du borohydrure de sodium avec 4, se fragmente in situ en aldéhyde 9 immédiatement réduit en alcool primaire 11 [IR (film) : 2250, 3440 cm^{-1}].



A aucune de ces étapes n'intervient l'épimérisation du centre asymétrique crucial, porteur du méthyle, car la lactone 5 [IR (film) : 1730 cm^{-1} ; RMN (CCl_4) 1,0 (d, J = 6 Hz, 3H)] correspondant à l'hydroxy acide 10 (IR : $2600\text{--}3500$, 1710 cm^{-1}) préparé à partir du cyano-alcool 11, est obtenue sous forme d'un seul isomère (6) avec un rendement global de 80 % (voir schéma I). De la même façon, le mélange des céto-nitriles 4 et 7 obtenus par hydrolyse de 3 avec une solution d'acide chlorhydrique conduit avec un rendement de 80 % aux lactones 5 et 14 [RMN (CCl_4) : 0,90 (d, J = 6 Hz, 3H)] dans le rapport 5/14 : 1/4 (7).

L'attribution de la structure des lactones 5 et 14, qui vérifie dans le même temps, celle des β céto-nitriles 4 et 7 [établie par RMN (4)] a été faite par comparaison avec un échantillon authentique de 14 préparé par hydrogénation catalytique de la lactone d'énol 15 : [E_{0,01} 80-85° ; IR (film) : $1760\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$; RMN (CCl_4) : 1,65 (s), 6,10 (s, 1H)]. L'hydrogénation catalytique (H_2 , PtO_2 , AcOEt, traces de AcOH) de 15, qui s'effectue comme attendu (8) sur la face *exo*, conduit à la lactone 14 identifiée (CPV, RMV) à la lactone majoritaire (80 %) provenant de l'hydrolyse de 3 en milieu chlorhydrique.

La lactone d'énol 15 a été synthétisée à partir de l'hydroxy-nitrile 11 (voir schéma II) : l'oxydation de 11 selon Collins, conduit au cyano-aldéhyde 12 [IR (film) : 1725 , 2240 cm^{-1} ; RMN (CCl_4) : 9,7 (s, 1H)], qui, après protection de la fonction aldéhyde (12 \rightarrow 13) est saponifié puis acidifié et engendre l'acide-aldéhyde 16 [IR (film) : 1710 , 1725 cm^{-1} ; RMN (CCl_4) : 9,7 (s, 1H), 10,9 (s, 1H)], lactonisé en 15.



La voie d'accès stéréosélective aux valérolactones décrite ici a été utilisée pour réaliser une synthèse de la \pm isodihydronéopétalactone, mono-terpène isolé d'*Actinidia Polygama*, ainsi que celle de deux de ses isomères non naturels. Cette synthèse fait l'objet de l'article suivant (9).

BIBLIOGRAPHIE

- 1) J. Ficini, A.M. Touzin - Bull. Soc. Chim. France - 2385 (1972).
- 2) J. Ficini, A. Krief - Tetrahedron Letters - 1397 (1970).
- 3) J. Ficini, A.M. Touzin - ibid - 2097 (1972); 1447 (1974).
- 4) Les spectres de RMN (T 60, 60 Mc, CCl_4) de 4 et 7 permettent de déterminer les structures des 2 isomères : 4 [1,35 (d, $J = 7$ Hz, CH_3 cis à CN)], 7 [1,05 (d, $J = 7$ Hz, CH_3 trans à CN), 3,9 (d de q, $J = 7$ Hz, $J_d = 10,5$ Hz, 1H : H-C-C=O cis à CN)]. La valeur $J_d = 10,5$ Hz est en accord avec celle (9-10 Hz) donnée dans la littérature pour un couplage cis sur des systèmes voisins : W. Weyler Jr., L.R. Byrd, M.C. Caserio, H.W. Moore - J. Amer. Chem. Soc. - 94, 1027 (1972).
- 5) Le rôle joué par la nature de l'acide sur l'évolution du cours stérique de l'hydrolyse de 3 n'est pas éclairci à l'heure actuelle. L'étude du mécanisme de ces hydrolyses est en cours au laboratoire.
- 6) La relation cis (plus stable que trans) des hydrogènes angulaires de la lactone 5 et des lactones 15 et 14 est assurée par épimérisation du centre α au carbonyle lactonique pendant la lactonisation, puis par traitement à chaud au carbonate de potassium selon (8).
- 7) Rapport déterminé par chromatographie en phase gazeuse : phase stationnaire XE 60, 10 %, four 175° ; la lactone 5 a un temps de rétention plus faible que la lactone 14.
- 8) J. Wolinsky, D. Nelson - Tetrahedron - 25, 3767 (1969).
- 9) J. Ficini, J. d'Angelo - Tetrahedron Letters - (1976), ce numéro.