

SYNTHÈSE DE LA (\pm) ISODIHYDRONÉPÉTALACTONE ET DE
DEUX DE SES DIASTÉREOISOMÈRES.

par Jacqueline Ficini et Jean d'Angelo

Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse

Université Pierre et Marie Curie

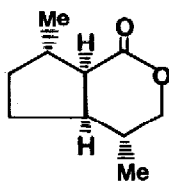
8, rue Cuvier - Paris (5e).

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

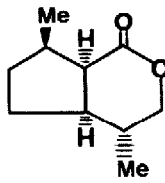
(Received in France 18 December 1975; received in UK for publication 19 January 1976)

La (+) Isodihydronépétalactone 1 est isolée des feuilles et des galles d'Actinidia polygama, plante connue pour ses propriétés attractives des Félidés (1) et peut être préparée par hydrogénation catalytique de la Néonépétalactone (1) (2).

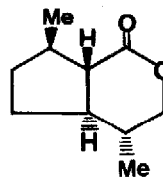
La synthèse de l'isodihydronépétalactone racémique que nous décrivons ici, ainsi que celle de deux diastéréoisomères non naturels 2 et 3 repose sur la voie stéréosélective d'accès aux lactones bicycliques que nous avons proposée (3).



1



2

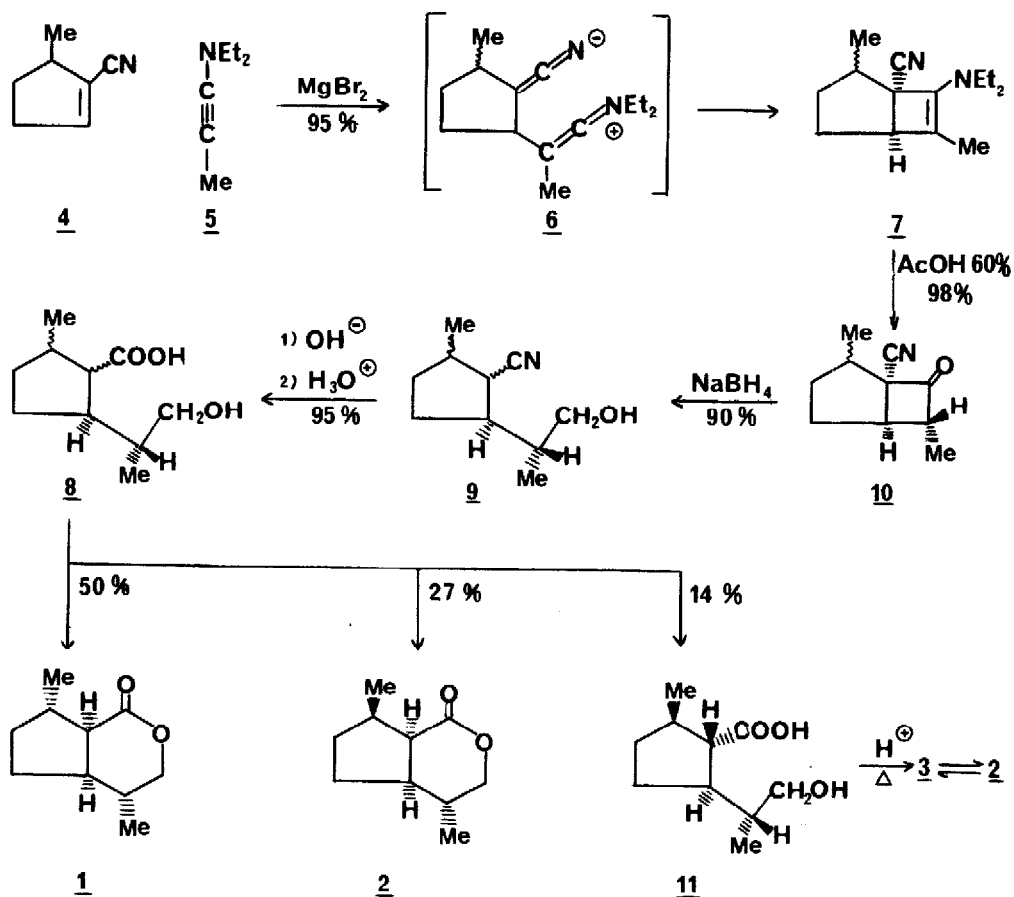


3

Cette méthode comporte dans une première étape, la cycloaddition du N,N diéthylaminopropyne 5 (4) avec le cyano-1 cyclopentène-1. La synthèse de la (\pm) Isodihydronépétalactone 1 suppose que soit opposé à l'ynamine, non plus le cyano-cyclopentène lui-même, mais le cyano-cyclopentène 4 (5) portant un groupe méthyle sur le cycle à 5 chaînons. Les résultats obtenus et qui font l'objet de cet article, permettent d'éclaircir les problèmes liés à la présence de ce groupe méthyle supplémentaire. Ces problèmes soulèvent deux types de questions :

1) La présence du groupe méthyle est-elle sans effet sur la stéréosélectivité de la séquence décrite à propos du cyano-cyclopentène ?

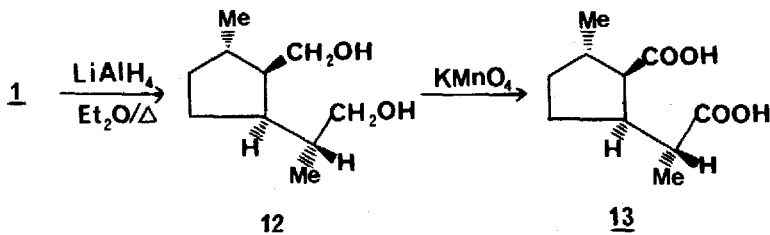
2) La présence du groupe méthyle est-elle suffisante pour déterminer l'orientation de l'attaque initiale de l'ynamine, qui devrait être stéréosélectivement trans à ce méthyle pour conduire à l'Isodihydronepétalactone 1 ?



La réponse à la première question est que la présence du groupe méthyle sur le cycle à 5 chaînons ne modifie pas la haute stéréosélectivité des étapes clefs de la séquence décrite à propos du cyano-cyclopentène, c'est à dire ici 7 → 10 → 9. La (±) Isodihydronepétalactone [$E_{0,05}$ 77° ; RMN (6) ; CPV (7)] est, en effet, obtenue stéréochimiquement pure par lactonisation fractionnée (25°) des hydroxy-acides 8 apparentés aux hydroxy-nitriles 9 [$E_{0,003}$ 95-100° ; IR (film) : 3440, 2440 cm^{-1}]. La (±) Isodihydronepétalactone comme d'ailleurs les lactones 2 et 3 ne sont pas accompagnées des isomères qui diffèrent par la stéréochimie du méthyle porté par le cycle lactonique. En effet, l'hydrolyse par l'acide acétique selon (3) des bicyclo-énamines 7 en cyano-bicyclo (3-2-0) heptanones

10 [$E_{0,1}$ 90-95° ; IR (film) : 2230, 1785 cm^{-1} ; RMN (8)] a permis de contrôler la configuration du centre asymétrique créé en α du carbonyle (H trans à CN) ; la réduction et le cliavage de 10 par le borohydrure de sodium (10 \longrightarrow 9) n'ont pas épimérisé ce centre asymétrique.

La structure symbolisée par 1 de la (\pm) Isodihydronepétalactone dont le spectre de RMN (6) est en parfait accord avec celui des énantiomères déjà décrits (1)(2) a été confirmée par passage à l'acide (\pm) népétalinique 13 (F 124°) connu (9) via le (\pm) α iridodiol 12 (F 70°).



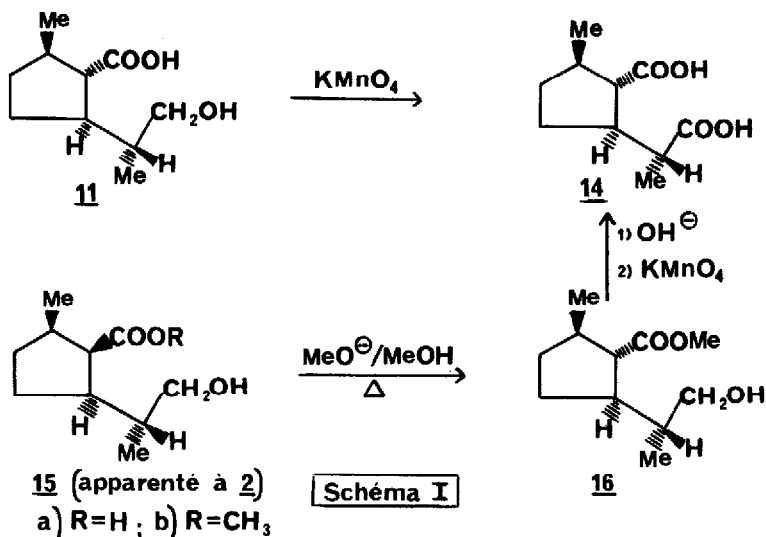
La réponse à la deuxième question est que la présence du groupe méthyle porté par le cyano-cyclopentène 4 ne joue pratiquement aucun rôle sur l'orientation de l'attaque de l'ynamine. Le cycloadduit 7 [$E_{0,005}$ 90° ; IR (film) : 2225, 1680 cm^{-1} ; RMN (CCl_4) (10)] obtenu avec un rendement de 95 % à partir de 4 et 5 en présence de MgBr_2 selon (3)(11) est, en effet, un mélange en quantités à peu près égales des deux isomères (10)

L'un de ces isomères conduit à la (\pm) Isodihydronepétalactone 1 décrite plus haut, l'autre isomère aux lactones cis 2 et trans 3 inconnues jusqu'alors. La lactone cis 2 [$E_{0,002}$ 84° ; IR (film) : 1730 cm^{-1} ; RMN (CCl_4) : 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz), 3,75 et 4,10 (m, 2H, $J_{AB} = 10$ Hz, $J_{AX} = 8,4$ Hz, $J_{BX} = 3,2$ Hz)] est obtenue pure par lactonisation plus lente que celle de 1 (25°). La lactone trans 3, par contre, est engendrée plus difficilement à partir de l'hydroxy-acide 11 correspondant. Les conditions de lactonisation de cet hydroxy-acide (acide paratoluène sulfonique, reflux du xylène) sont aussi celles qui permettent l'épimérisation de la lactone trans 3 en lactone cis 2 (Rapport à l'équilibre 2/3 : 75/25 (7)).

La structure des lactones symbolisée par 2 et 3 a été établie par la corrélation décrite dans le schéma I.

- Oxydation de l'hydroxy-acide 11 (liquide) apparenté à la lactone trans 3 en acide (\pm) népétalinique 14 (F 145°).

- Epimérisation de l'hydroxy-ester 15b, issu de l'hydroxy-acide 15a (F 135°) apparenté à la lactone cis 2, en hydroxy-ester 16 plus stable, qui est saponifié, puis oxydé en un acide (\pm) népétalinique 14 identique (F 145°) à celui qui est obtenu à partir de 13.



Le manque de stéréosélectivité de la cycloaddition du N,N diéthylaminopropyne **5** avec le méthyl cyano-cyclopentène **4** étaye l'hypothèse d'un processus de cycloaddition en deux étapes faisant intervenir un intermédiaire dipolaire tel que **6**, car un processus concerté devrait être accompagné d'une certaine stéréosélectivité (12).

BIBLIOGRAPHIE

- 1) T. Sakan, S. Isoe, S.B. Hyeon, R. Katsumura, T. Maeda, J. Wolinsky, D. Dickerson, M. Slabaugh, D. Nelson - Tetrahedron Letters - 4097 (1965).
- 2) J. Wolinsky, D. Nelson - Tetrahedron - 25, 3767 (1969).
- 3) J. Ficini, J. d'Angelo, A. Eman, A.M. Touzin - Tetrahedron Letters - (1976), ce numéro.
- 4) Ets Fluka (Suisse).
- 5) T. Holm - Acta Chem. Scand. - 18, 1577 (1964).
- 6) RMN (T 60, 60 Mc) (CCl₄) : 1 (d, J = 6,5 Hz), 1,15 (d, J = 6 Hz), 3,75 et 4,05 (m, 2H, J_{AB} = 11 Hz, J_{AX} = 9,2 Hz, J_{BX} = 4,0 Hz).
- 7) Sur colonne XE 60, 10 %, température de la colonne : 190°, les lactones **1**, **2** et **3** ont des temps de rétention différents qui croissent dans l'ordre : **3** < **1** < **2**.
- 8) Absence de signal centré à 3,9 ppm caractéristique de l'hydrogène en α du carbonyle *cis* au nitrile voir référence (4), article précédent (3).
- 9) K.J. Clark, G.I. Fray, R.H. Jaeger, Sir R. Robinson - Tetrahedron - 6, 217 (1959).
T. Sakan, A. Fujino, F. Murai, A. Suzui, Y. Butsugan - Bull. Chem. Soc. Japan - 33, 1737 (1960) ; K. Sisido, K. Jimoto, T. Isida - J. Org. Chem. - 29, 3361 (1964).
- 10) Le méthyle porté par le cyclopentane se présente en RMN sous la forme de deux doublets : 1,05 (d, J = 7 Hz) et 1,15 (d, J = 7 Hz), de même intensité, se superposant sur le triplet attribuable aux méthyles du groupe diéthylamino : 1,10 (t, J = 7 Hz).
- 11) J. Ficini, A.M. Touzin - Bull. Soc. Chim. France - 2385 et 2386 (1972).
- 12) On trouve, par exemple, que la cycloaddition d'un éther d'énol avec le méthyl-5 formyl-1 cyclopentène-1 est stéréosélectivement *trans* au méthyle : F. Korte, K.H. Büchel, A. Zschocke - Ber. - 94, 1952 (1961).