

SYNTHÈSE STERÉOSELECTIVE DE CYCLOHEXÈNE-2 OLS-1 A PARTIR DE CYCLANONES

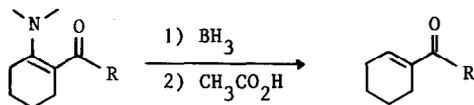
par Michel MONTURY et Jacques GORE

ERA n° 611 - Laboratoire de Chimie Organique - UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
43, Boulevard du 11 Novembre 1918 69621 VILLEURBANNE (France).

(Received in France 14 September 1976; received in UK for publication 7 December 1976)

L'obtention de cyclohexène-2 ols-1 à hydroxyle axial est en général peu aisée, la réduction des cyclohexène-2 ones conduisant majoritairement à l'alcool le plus stable (1). Toutefois, le trans t-butyl-5 cyclohexène-2 ol a pu être préparé avec un rendement médiocre à partir du t-butyl-3 cyclohexène par une séquence assez longue mettant en jeu une bromuration allylique (2).

Le traitement des énamines de cyclohexanones par le triacétate de thallium suivi d'une hydrolyse acide conduit aux α -acétoxy cyclohexanones (30-40 %) (3). Dans le cas de l'énamine de la méthyl-3 cyclohexanone, l' α -acétoxy cétone trans est seule obtenue. Par ailleurs, il a été récemment montré que l'hydroboration-désaminoboration des énamines, connue pour donner un alcène (4), pouvait être étendue aux énamines fonctionnalisées (R = OEt ou CH₃) pour conduire aux esters cyclohexéniques (5) ou aux acétylcyclohexènes (6) avec de bons rendements :

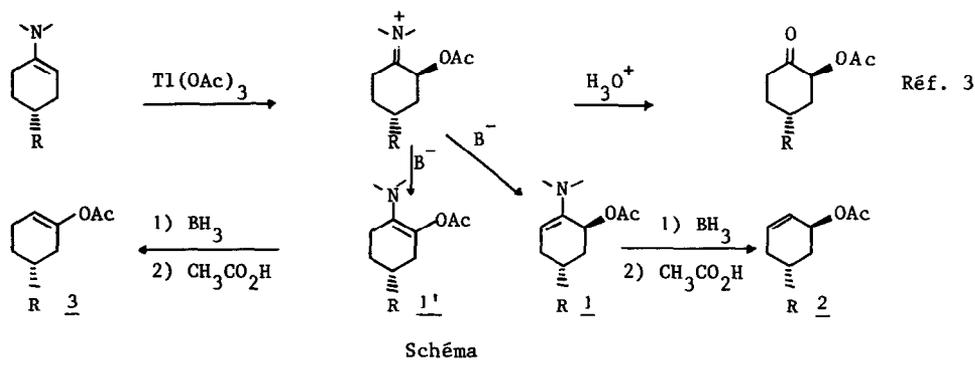


KUEHNE et coll. (3) ayant supposé que l'oxythallation des énamines transitait par un sel d'immonium, l'obtention d' α -acétoxy énamine 1 ou (et) 1' était concevable lors du traitement de ce sel par un agent basique doux. La réaction d'hydroboration-désaminoboration pouvait alors éventuellement (schéma) :

- à partir de 1, conduire aux acétates de cyclohexène-2 ols 2 ayant le cas échéant le groupe acétoxy axial,
- à partir de 1', permettre l'obtention d'un acétate d'énol 3.

Cette séquence réactionnelle était intéressante sur le plan de la synthèse si 1 ou 1' était sélectivement obtenu lors de la première étape. C'est la raison pour laquelle nous l'avons étudiée sur les énamines de trois cyclohexanones et de la cyclopentanone.

- Le traitement des morpholinocyclohexène (R=H) et cyclopentène par un équivalent de Tl(OAc)₃ a été effectué à 25° dans CHCl₃ pendant 24 h. La solution résiduelle est ensuite agitée 2 minutes avec son volume de soude aqueuse à 5 %. Les α -acétoxy énamines 1 sont alors exclusivement obtenues comme le montrent les spectres IR ($\nu_{C=O}$ 1735 cm⁻¹ ; $\nu_{C=C}$ 1635 ou 1650 cm⁻¹) et de RMN (1 signal à $\delta \sim 5,4$ correspondant à 1H) des produits bruts. Ces composés se révèlent notablement instables et ont été utilisés sans purification.
- Ces énamines 1 ont été traitées par 3 équivalents de BH₃ (THF, 0°, 24h). Après concentration



sous vide, le résidu est reflué 12 heures dans une solution 3N d'acide acétique dans le diméthylène. On obtient alors l'acétoxy-1 cyclopentène-2 et l'acétoxy-1 cyclohexène-2 avec des rendements respectifs de 60 % et 70 % pour l'ensemble des réactions.

- La même séquence a été appliquée aux énamines morpholiniques des méthyl-4 et t-butyl-4 cyclohexanones. Là encore, les acétoxy cyclohexènes ont été obtenus (69 % et 52 % respectivement). Il s'agit d'un mélange des deux isomères (RMN) dans lequel un est largement prépondérant. Leur réduction par LiAlH_4 dans l'éther (rdt $\sim 90\%$) conduit aux cyclohexénols dont les deux isomères sont aisément séparés par CPV. La comparaison de leurs spectres avec ceux publiés pour les cis et trans méthyl-5 cyclohexène-2 ols-1 (1b) permet, dans les deux séries, d'attribuer la structure trans à l'isomère majoritaire (80 %), vérifiant ainsi que les acétates 2a ($\text{R}=\text{CH}_3$) et 2b ($\text{R}=\text{t-C}_4\text{H}_9$) sont les produits prépondérants de la séquence oxythallation-hydroboration-désaminoboration.

Cette étude a donc permis : § sur le plan de la chimie des énamines d'obtenir les α -acétoxyénamines 1 de manière exclusive. Ceci vérifie l'intermédiaire du sel d'immonium dans la réaction d'oxythallation des énamines et montre que ce sel est attaqué régiosélectivement par la soude sur sa position α la moins encombrée.

§ sur le plan de la synthèse, de préparer des cyclohexène-2 ols-1, via leurs acétates, à partir des cyclanones par des réactions rapides et à bons rendements. La séquence proposée présente l'avantage de ne nécessiter aucune purification intermédiaire jusqu'aux acétates 2 et, dans les deux exemples étudiés, de donner ceux-ci sous leur configuration thermodynamiquement défavorisée. Elle permet un accès aisé aux cyclopentène-2 ols-1 et son utilisation dans la synthèse de synthons de prostaglandines est envisageable. Enfin, elle s'effectue avec déplacement -1,2 de la fonction oxygénée puisque les alkyl-5 cyclohexène-2 ols-1 sont sélectivement obtenus à partir des alkyl-4 cyclohexanones (7).

Références

- 1 - a) E. TOROMANOFF dans "Topics in stereochemistry", vol. 2, Intersc. N-Y, 1967, p. 181.
b) H.L. GOERING et J.P. BLANCHARD, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 5405.
- 2 - A.J. FERRIER et N. PRASSAD, J. chem. Soc. (C), 1967, 1417.
- 3 - M.E. KUEHNE et T.J. GIACOBBE, J. org. chem., 1968, 33, 3359.
- 4 - J.W. LEWIS et A.A. PEARCE, J. chem. Soc. (B), 1969, 863.
- 5 - J. FROBORG, G. MAGNUSSON et S. THOREN, Tetrahedron letters, 1975, 1621.
- 6 - M. MONTURY et J. GORE, C.R. Acad. Sci. (C), 1976, 282, 1037.
- 7 - Cette séquence peut constituer une étape d'un déplacement -1,2 de carbonyle comparable à celui précédemment publié : J.J. BARRIERE et J. GORE, Bull. Soc. chim., 1971, 1649 et 3978.