

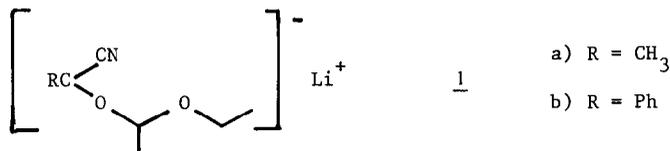
ADDITION CONJUGUEE D'EQUIVALENTS D'ACYLES AUX CYCLOHEXEN-2 ONES ET A LA
 $\Delta^{1(9)}$ OCTALONE-2 : SYNTHESE DE DICETONES 1-4.

Nadine SEURON, Lya WARTSKI et Jacqueline SEYDEN-PENNE

GR 12 du CNRS, BP 28, 94320 THIAIS, France.

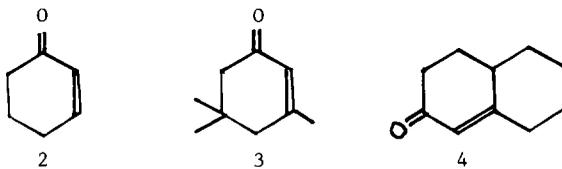
ABSTRACT : The synthesis of 3-acetylcyclohexanones 11, 12, 13 has been realized by conjugate addition of lithiated cyanohydrin ether 1a to 2-cyclohexenones 2, 3, 4 in THF-HMPA, even if 3-substituted. 3-benzoylcyclohexanones 14, 15, 16 are obtained from 1b and 2, 3, 4 in THF with excellent yields.

De nombreux travaux sont actuellement consacrés aux applications synthétiques d'équivalents d'acyles en tant que nucléophiles (1). Parmi ces types de réactifs, les lithiens dérivés d'éther de cyanhydrines 1 présentent l'avantage d'une déprotection facile du groupe carbonyle.



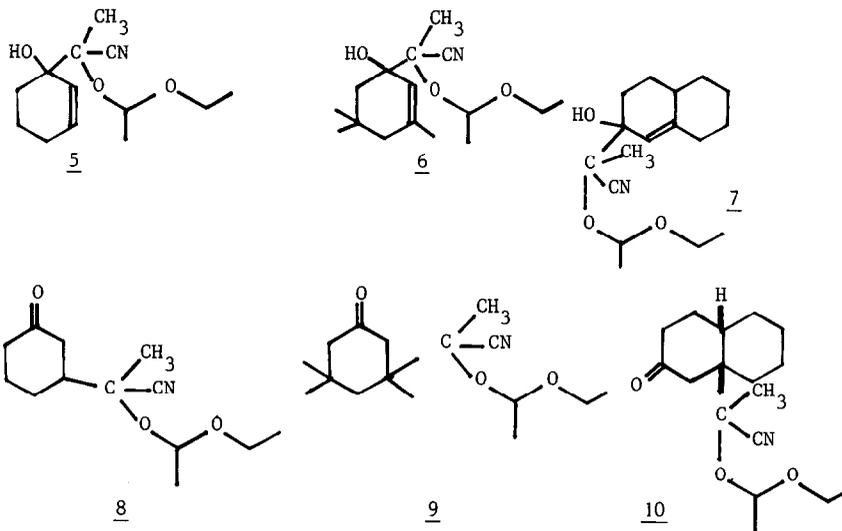
STORK et MALDONADO (2, 3) ont montré que ces réactifs peuvent conduire aux produits d'addition conjuguée sur les cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques quand R = CH₃CH = CH - ou p.CH₃C₆H₄. Cependant, avec 1a (R = CH₃), ces auteurs obtiennent des quantités importantes de produits résultant de l'attaque du carbonyle, notamment si la cétone $\alpha\beta$ -éthylénique est β substituée. L'addition conjuguée d'autres équivalents d'acétyle, tels que les cuprolithiens d'éthers vinyliques (4), est tout aussi difficile avec ces mêmes cétones.

Pour notre part, nous avons montré que la présence d'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) favorise notablement l'addition conjuguée des lithiens dérivés d'arylacétonitriles aux cétones et aux aldéhydes $\alpha\beta$ -éthyléniques (5). C'est pourquoi nous nous sommes proposé d'examiner dans quelle mesure on peut effectuer l'addition conjuguée de 1a (R = CH₃) à la cyclohexèn-2 one 2, à l'isophorone 3 et à la $\Delta^{1(9)}$ octalone-2 4, modèle voisin des cétones stéroïdes, en présence de quantités croissantes de HMPT.



Les réactions ont été effectuées selon la méthode décrite par STORK et MALDONADO (2) dans le THF à basse température en présence de quantités croissantes de HMPT pendant un

temps variable. L'hydrolyse a été effectuée soit à -70°C (méthode A) soit à 0°C (méthode B). Les rapports des produits résultant de l'attaque du carbonyle 5, 6, 7 et de l'addition conjuguée 8, 9, 10 ont été déterminés par ^1H R.M.N. 8, 9 et 10 ont été isolés et caractérisés par I.R., R.M.N. et S.M.



Les résultats obtenus figurent au Tableau ci-dessous.

Tableau : Réaction de 1a ($\text{R} = \text{CH}_3$) avec les α -étones 2, 3 et 4.

Exp n°	α -énone	équivalents de HMPT	Méthodes	Temps de contact à -70°C (mn)	Rdt % ^{b)}	C=O/C=C
1	<u>2</u>	0	A	60	c)	45/55
2	<u>2</u>	1	A	30	55	20/80
3	<u>2</u>	1	B	15	>95	20/80
4	<u>2</u>	a)	B	15	>95	20/80
5	<u>2</u>	4	A	5	80	10/90
6	<u>2</u>	4	A ou B	15	>95	10/90
7	<u>3</u>	1	A ou B	15	85	50/50
8	<u>3</u>	4	A ou B	15	90	55/45
9	<u>4</u>	1	A	15	95	50/50
10	<u>4</u>	4	B	15	>95	50/50

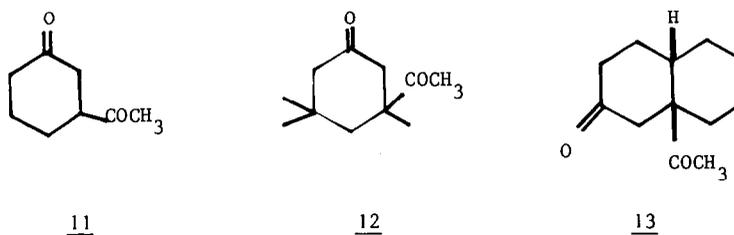
a) La réaction est effectuée en présence d'1 équivalent de HMPT pendant 15mn à -70°C puis pendant 15mn à 0°C . On refroidit le mélange réactionnel à -70°C puis ajoute 3 équivalents de HMPT, laisse en contact 15mn à -70°C , porte à 0°C 30mn avant d'hydrolyser.

b) Le complément à 100% est constitué de produits de départ

c) La réaction conduit à des produits secondaires non identifiés ($\sim 20\%$)

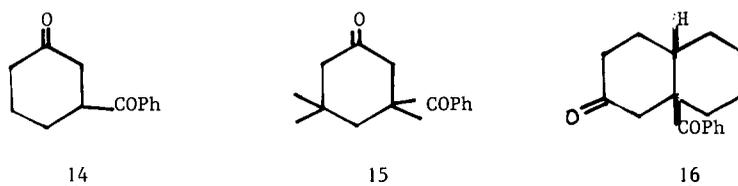
L'examen de ce tableau montre effectivement que la réaction menée en présence de 4 équivalents de HMPT, permet, avec 2, la formation très prédominante du produit d'addition conjuguée. Cependant la régiosélectivité de la réaction de 1a avec 3 et 4 ne varie pas qu'elle soit effectuée en présence de 1 ou de 4 équivalents de HMPT : on obtient 6/9 et 7/10 dans un rapport voisin de 1. Nos résultats montrent également que la réaction a lieu sous contrôle cinétique puisque le rapport des produits formés ne varie ni avec la température (exp. 2-5) ni par addition supplémentaire de HMPT au milieu réactionnel (exp. 4).

Après déblocage (2, 3), nous avons pu obtenir avec d'excellents rendements la dicétone 11 déjà décrite, mais préparée par des méthodes plus difficiles à mettre en oeuvre (4, 6a) et les dicétones 12 et 13 (7) ; toutefois dans ces deux derniers cas le rendement est plus faible.



Avec un réactif de structure différente, 1b ($\text{R} = \text{Ph}$), nous avons pu réaliser l'addition conjuguée aux trois α -étones 2, 3, 4 dans le THF seul, avec des rendements excellents (> 95%).

Après déblocage, nous avons préparé les dicétones phénylées 14 (6b) 15, 16 (7) obtenues récemment par HÜNIG et WEHNER (8) par action du lithien dérivé de l'éther silylé $\text{PhCH}(\text{OSiMe}_3)\text{CN}$ sur 2, 3 et 4 dans l'éther éthylique.



En présence de HMPT, la réaction de 1b avec 3 et 4 donne de moins bons rendements en produit d'addition conjuguée en raison de l'intervention d'une réaction de rétro-Michaël : on sait que l'encombrement stérique favorise ce type de processus (9).

En conclusion, l'utilisation d'éthers de cyanhydrines permet la préparation facile de dicétones 1-4 même à partir de cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques β substituées à condition de choisir le milieu approprié. Ceci ne semble pas avoir pu être réalisé par la méthode de STETTER (10).

BIBLIOGRAPHIE

1. Revue : O.W. LEVER, Tetrahedron, 1976, 32, 1943.
2. G. STORK et L.A. MALDONADO, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 5272.
3. A. CASARES et L.A. MALDONADO, Synth. Comm., 1976, 6, 11 ; J.A. NOGUEZ et L.A. MALDONADO *ibid*, 39.
4. R.K. BOECKMAN, K.J. BRUZA, J.E. BALDWIN et O.W. LEVER, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1975, 519.
C.G. CHAVDARIAN et C.H. HEATHCOCK, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 3822.
5. R. SAUVETRE et J. SEYDEN-PENNE, Tetrahedron Lett., 1976, 3949 ; R. SAUVETRE, M.C. ROUX-SCHMITT et J. SEYDEN-PENNE, Tetrahedron, 1978, 34, 2135 ; L. WARTSKI, M. EL BOUZ et J. SEYDEN-PENNE, J. Organomet. Chem., 1979, 177, 17 ; L. WARTSKI, M. EL BOUZ, J. SEYDEN-PENNE, W. DUMONT et A. KRIEF, Tetrahedron Lett., 1979, 1543.
6. a) E.J. COREY et D. CROUSE, J. Org. Chem., 1968, 33, 298 ; E.J. COREY et L.S. HEGEDUS, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 4926 ; R.C. BOECKMAN, Jr et K.S. BRUZA, Tetrahedron Lett., 1974, 3365.
b) M. CHARPENTIER, J.P. BEGUE, D. BONNET et C. PARDO, Tetrahedron, 1975, 31, 2505.
7. La stéréochimie cis a été attribuée par RMN du ¹³C. N. SEURON et M. MALISSARD. Résultats non publiés.
8. S. HUNIG et G. WEHNER, Chem. Ber., 1980, 113, 302. La stéréochimie de 16 n'avait pas été précisée.
9. S. MARTIN, Tetrahedron, 1980, 36, 419.
10. H. STETTER, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1976, 15, 639.

(Received in France 30 March 1981)