

ALKYLATIONS CATALYSEES PAR LE PALLADIUM DES MONOACETATES DU BUTENE-2 DIOL-1,4  
 ET DE L'HEXENE-3 DIOL-2,5. SYNTHESE D'HYDROXY- 6 ALKENOATES (E) ou (Z)

J.P. GENET\*, M BALABANE, Y LEGRAS

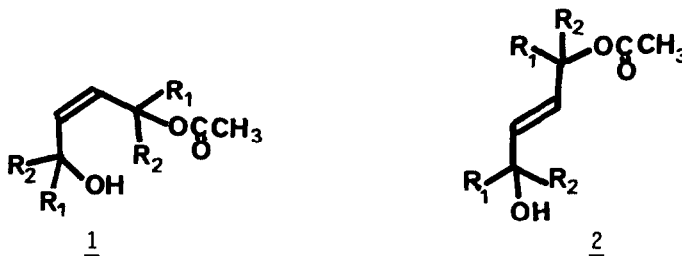
Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse. Université Pierre et Marie Curie  
 Equipe de Recherche Associée au C.N R S - 75005. PARIS. FRANCE

*Palladium catalysed alkylation of 2-butene 1,4 diol, 1a, 2a and 3-hexene 2,5-diol monoacetate 1b with malonate give 6-hydroxy 4-alkenoate with (E) and (Z) stereochemistry.*

Les réactions d'échange des esters allyliques avec divers nucléophiles ont fait l'objet d'études intensives. Cette méthodologie permet de créer des liaisons carbone-carbone et carbone-azote régio et stéréosélectivement et a été mise à profit pour la synthèse de produits naturels ; de nombreuses et récentes revues sont parues à ce sujet<sup>1</sup>.

Nous avons montré précédemment<sup>2</sup> que l'utilisation de composés monoacétoxylés 1c conduit efficacement à des cyclopropanes d'intérêt biologique.

Nous décrivons ici nos résultats concernant l'alkylation de monoacétates dérivés du butène-2 diol-1,4<sup>3</sup> (Z) 1a<sup>4</sup> et (E) 2a<sup>4</sup> de l'hexène -3 diol-2,5 (Z) 1b<sup>4</sup>

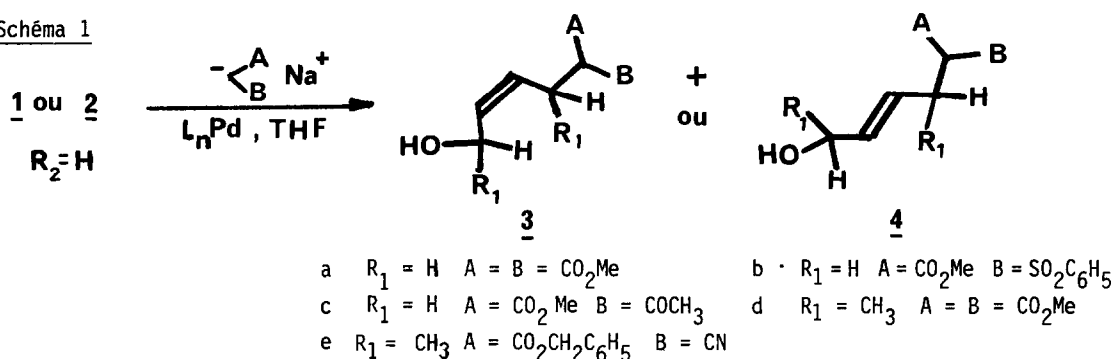


- a : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H
- b : R<sub>1</sub> = H R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>
- c R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

Le traitement des dérivés monoacétoxylés 1-2 avec les dérivés sodés des malonate de méthyle, phénylsulfonylacétate de méthyle, acétoacétate d'éthyle - , en présence de complexes du palladium (0) conduisent dans des conditions douces à une alkylation complètement régiosélective . Cette alkylation indépendamment de la nature du nucléophile a lieu exclusivement sur le carbone le moins substitué porteur du groupe acétate (schéma 1)

En ce qui concerne la stéréosélectivité, elle est très dépendante de la nature du nucléophile et du ligand associé au palladium; quelques résultats sont consignés dans le tableau 1.

Schéma 1



Avec des anions très réactifs tels les dérivés sodés du malonate d'éthyle ou du phénylsulphonylacétate de méthyle et les dérivés primaires  $\underline{1a}$ , en présence de tétrakis (triphenylphosphinepalladium)(5-10 %) on observe la rétention de la stéréochimie de la double liaison<sup>5</sup> (réactions 1,2). Dans les mêmes conditions, l'anion dérivé de l'acétylacétate d'éthyle conduit à un début d'isomérisation (réaction 3), cette dernière est complète dans le cas où le palladium est complexé avec un ligand bidenté tel le bis(diphosphinoéthane) (réaction 4)

Tableau 1 Synthèse des hydroxy-6 alkénoates  $\underline{3}$  et  $\underline{4}$ 

Réaction n°	Acétate	Nucléophile		Ligand	Réaction		Produits <sup>a</sup>	
		A	B		Temps (h)	temp. (°C)	rend %	3/4
1	1a <sup>6</sup>	$CO_2Me$	$CO_2Me$	TPPb	0,5	15 - 25 <sup>c</sup>	65 <sup>a</sup>	100/0
2	1a	$CO_2Me$	$SO_2C_6H_5$	TPP	0,5	15 - 25 <sup>c</sup>	45 <sup>a</sup>	100/0
3	1a	$CO_2Et$	$COCH_3$	TPP	2	25	78	75/25
4	1a	$CO_2Et$	$COCH_3$	DIPHOS <sup>d</sup>	0,5	25	50 <sup>a</sup>	0/100
5	2a <sup>6</sup>	$CO_2Me$	$CO_2CH_3$	DIPHOS	0,5	25	60	0/100
6	2a	$CO_2Et$	$COCH_3$	TPP	4	25		0/100
7	2a	$CO_2Me$	$SO_2C_6H_5$	TPP	1	25	40 <sup>a</sup>	0/100
8	2a	$CO_2Et$	$COCH_3$	TPP	1	25		0/100
9	1b <sup>6</sup>	$CO_2Me$	$CO_2Me$	TPP	3	55 - 60	75	0/100
10	1b	$CO_2CH_2C_6H_5$	CN	TPP	3	50 - 60	60	0/100

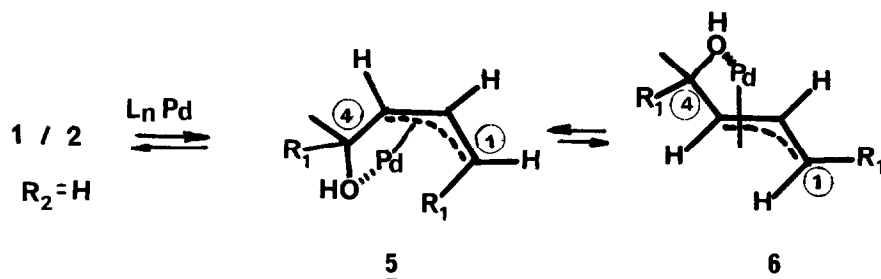
**Mode opératoire général** : sous argon, à une solution d'anion sodé<sup>e</sup> (1,1 mmole) dans le THF sec (1,5 ml) sont ajoutés successivement sous agitation 0,05 mmole (5 %) de Pd (0) puis le monoacétate (1 mmole) dans 1 ml de THF anhydre. La réaction suivie par C.C.M (silice) conduit après hydrolyse et purification (distillation ou chromatographie sur silice) aux dérivés  $\underline{3/4}$ <sup>5</sup>

a) 10-15 % de produits de dialkylation du type  $(HOHCR-C=C-CHR)_2 \leftarrow \begin{matrix} A \\ B \end{matrix}$  ont été isolés, b) triphénylphosphine ; c) réaction exothermique en présence de Pd (0) pas d'alkylation sans catalyseur après reflux 12 heures dans le THF, d) di (diphénylphosphinoéthane), e) l'alkylation sans préformation de l'anion a lieu avec des temps de réaction plus élevés et une moins bonne stéréosélectivité (réactions 1,2,3).

Les acétates primaires 2a de stéréochimie initiale (E) conduisent exclusivement comme attendu aux hydroxy-6-hexène-4-oate 4 (a-e) de stéréochimie (E)<sup>8</sup> (réactions 5, 6, 7, 8). La structure des produits d'alkylation 3/4 a pu être établie sans ambiguïté par RMN (250 MHz)<sup>9</sup>.

Les dérivés monoacétoxylés 1b de stéréochimie (Z) conduisent quant à eux quelle que soit la nature de l'anion en présence de catalyseur au palladium (0) aux seuls dérivés 4 de configuration (E)<sup>2</sup> (réactions 9, 10).

La rétention et l'isomérisation de la double liaison s'explique à l'aide de l'isomérisation classique des complexes  $\pi$ -allyliques ANTI 5 et SYN 6. Avec des anions très réactifs l'alkylation est plus rapide que l'interconversion 5  $\rightleftharpoons$  6; un ligand bidenté tel le bis (di-phénylphosphino)éthane semble accroître la vitesse d'isomérisation du complexe 5.



La régiosélectivité que nous avons précédemment décrite<sup>2</sup>, dans le cas de substrats tertiaires, est particulièrement intéressante. Elle est probablement due à la présence sur le carbone (4) du groupe hydroxyle susceptible de complexer le palladium. Cette complexation entraînant une distorsion des complexes  $\pi$ -allyliques 5 ou 6, l'attaque du nucléophile s'effectue exclusivement sur le carbone (1), le moins lié au métal<sup>10</sup>.

Cette réaction d'alkylation des acétates 1, 2, catalysée par les complexes du palladium, remarquable par sa régio et chimiosélectivité, nous a permis d'accéder à des dérivés bifonctionnels 3/4 de stéréochimie (Z) ou (E) très utiles en synthèse organique, et nous explorons actuellement ces possibilités<sup>11</sup>.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1) a) J. Tsuji - *Acc. Chem. Res.* **2**, 144 (1969), **6**, 8 (1973) - b) A.D. Kozikowski and H.D. Wetter - *Synthesis* - 561 (1976) - c) P.M. Maitlis - *The Organic Chemistry of Palladium* - Academic Press., vol 1, p 175 - d) B.M. Trost - *Organopalladium intermediates in organic synthesis* - *Tetrahedron* - **33**, 2615 (1977) - e) B.M. Trost - *Pure Appl. Chem.* **51**, 787 (1979) - f) B.M. Trost - *Acc. Chem. Res.* **13**, 385 (1980) - g) J. Tsuji - *Pure Appl. Chem.* **51**, 1235 (1979) - h) *Organic Synthesis with Palladium compounds*, J. Tsuji, Springer Verlag, Berlin (1979) - i) *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, J.P. Collman, L.S. Hegedus - University Science Books, Mill Valley, California, p 679 (1980) - j) R. Baker, *Chemistry and Industry*, 816 (1980).
- 2) J.P. Genêt, F. Piau, J. Fichou - *Tetrahedron Letters* 3183 (1980)  
J.P. Genêt, F. Piau - *J. Org. Chemistry* **46**, 2414 (1981)  
J.P. Genêt, F. Piau - *Communication III IUPAC Organic Synthesis* (1980) Madison (USA)
- 3) La dialkylation-1,4 catalysée du butène-2 diol-1,4 a été précédemment décrite - K.E. Atkins, W.E. Walker, R.M. Manyik - *Tetrahedron Letters*, 3821 (1970)

- 4) Le butène -2 diol -1,4 (Z) est commercial (Merck), l'hexène -3 diol -2,5 (Z) est obtenu par semihydrogénation (Pd Lindlar) de l'hexyne-3 diol-2,5 (Fluka) Le butène-2 diol-1,4 (E) est préparé par réduction, à l'aide de Cr II (CrSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O du butyne-2 diol-1,4 (Fluka) selon C E Castro, R.D Stephen. J Amer.Chem.Soc. 86,4358 (1964)
- 5) Pour une étude détaillée concernant l'alkylation de dérivés monofonctionnels. B M Trost E Keinan - J.Amer.Chem Soc 100,7779(1978) ; B M. Trost, T R. Verhoeven - J Amer,chem.Soc. 102,4730 (1980) , B.M. Trost, T.P. Klun J Amer Chem Soc , 103, 1864 (1981).
- 6) Les monoacétates 1,2 Rd (60-70 %) sont préparés par traitement à l'aide de NaH dans le THF suivi d'acétylation à 25°C par l'anhydride acétique ; le diacétate formé est facilement séparé du monoacétate par chromatographie sur silice. 1a E<sub>b</sub> 0,05 = 35-40°C - IR (film) 3400, 1730 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H RMN (CCL<sub>4</sub>) 80MHz 2(s,3H) , 2,5 (OH) , 4,15 (d,J = 7 Hz 2H) , 4,6(d,J = 7Hz 2H) , 5,25-6(m,2H) , <sup>13</sup>C RMN CDCl<sub>3</sub> 20,93 , 58,25 , 60,39 , 125,34 , 133,72.  
2a E<sub>b</sub> 0,05 = 35-40°C IR (film) 3400, 1730 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub> (80 MHz) 2,1 (s,3H) , 2,4(OH) , 4,2 (m,2H) , 4,6 (m,2H) , 5,8-6 (m,2H)  
1b E<sub>b</sub> 0,5 = 45°C IR (film) 3,400,1725 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H RMN 1,2(m,6H), 2(s,3H), 2,8 (OH) 4,58 (m,1H) 5-5,8 (m,3H)
- 7) Les caractéristiques physiques et physico-chimiques des dérivés 3a,3b,3c,4c,4e,  
3a E<sub>b</sub> 0,01 = 110°C IR(film) 3400, 1730 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H RMN 250 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  
<sup>1</sup>H RMN (250 MHz) CDCl<sub>3</sub> 2(s,OH) ; 2,63(t,J = 7Hz, 2H) , 3,44(t,J = 7Hz, 1H) , 3,65(s,6H) , 4,16(d,J = 7Hz 2H) ; 5,43(m,1H apparait en doublet J=11Hz par irradiation du signal à 2,63 ppm) ; 5,74(m,1H par irradiation du signal à 4,16ppm donne un dJ = 11Hz <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>(80MHz) 26,89 , 51,52 , 52,61 , 58,12 , 127,30 , 169,49  
3b IR (film) 3500, 3400, 1730, 1590cm<sup>-1</sup> , <sup>1</sup>H RMN 80 MHz (CDCl<sub>3</sub>) 2,25 OH ; 2,75 (t,J = 7Hz 2H) , 3,87(s,3H) , 4(m,3H) , 5,35 (m,1H irradiation du signal à 2,75 donne doublet J = 11Hz) ; 5,67(m,1H irradiation à 4ppm conduit à un doublet J = 11 Hz) , 7,62(m,3H) , 7,9(m,2H).  
3c IR (film) 3400, 1725cm<sup>-1</sup> large , <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub> (80MHz) 1,3(t,J = 7Hz 3H) , 2,25(s,3H) , 2,57(t,J = 7Hz 2H) , 3,4(s,OH) , 3,5 (t,J=7Hz 1H) ; 4,2(q,J = 7Hz 2H) , 5,15-5,88(m,2H) , irradiation à 2,57 donne d J = 11,5Hz centré à 5,37 ppm , irradiation à 4,2 conduit à d J = 11,5Hz centré à 5,75 ppm  
4c IR(film) 3400, 1725cm<sup>-1</sup>, (large) , <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz 1,3(t 7 Hz 3H) , 2,28(s,3H) ; 2,47 (t J = 7Hz 2H) , 2,6(OH) , 3,42(t J = 7Hz,2H) , 3,94(d,J = 7Hz 2H) , 4,6(q,J = 7Hz 2H) , 5,35(m,2H irradiation à 3,94 ppm conduit à doublet J = 16Hz centré à 5,5ppm) , irradiation à 2,47ppm conduit à un doublet J = 16Hz centré à 5,2ppm  
4e : Séparation des diastereoisomères par C L H P (Hexane, acétate d'éthyle 9 1) Microprep. Si 15μ IR (film) 3400,2220,1725cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 250MHz (1,24 d,d J = 7Hz) , 1,9(OH) , 2,98 (m 1H) ; 3,56 (d,d J = 7Hz) 4,2(m 1H) , 5,32 (2H); 5,5 - 5,8 (m, 2H) irradiation à signal à 2,98 donne d(J = 16Hz) centré à 5,76 ppm, 7,48(s, 5H)
- 8) Pour une synthèse des dérivés méthoxylés correspondants faisant intervenir les complexes π allyliques stoechiométriques du palladium B. Akermark, A. Ljunqvist, M Panunzio - Tetrahedron Letters, 1055 (1981) et une très récente approche à l'aide des monoépoxydes de diènes B M Trost, G A Molander - J. Amer Chem Soc 103, 5969 (1981)
- 9) Nous remercions Monsieur J Y. Lallemand (Maître de Recherche au C.N.R.S.) et Mademoiselle Michon (E.N.S. Paris) pour l'enregistrement des spectres de RMN (250 MHz)
- 10) Pour une étude récente de l'influence des ligands sur la régiosélectivité d'attaque SYN des complexes π allyliques Y Hayashi, M Riediker, J S. Temple, J Schwartz - Tetrahedron Letters, 2629 (1981).
- 11) Ce travail bénéficie d'une aide du C.N.R.S. (A.T.P.)

(Received in France 30 October 1981)