

SYNTHÈSE STERÉOSELECTIVE DES CIS ET TRANS CARBOXY-4
 TETRAHYDRO 3a,4,5,6 INDANONES-1

Jacqueline Ficini, André Guingant, Jean d'Angelo

Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse, E.R.A. 475,
 Université Pierre et Marie Curie - 8, rue Cuvier - 75005. PARIS (FRANCE)

et

Gilbert Stork

Chemistry Department, Columbia University, New York, N.Y. 10.027 (USA)

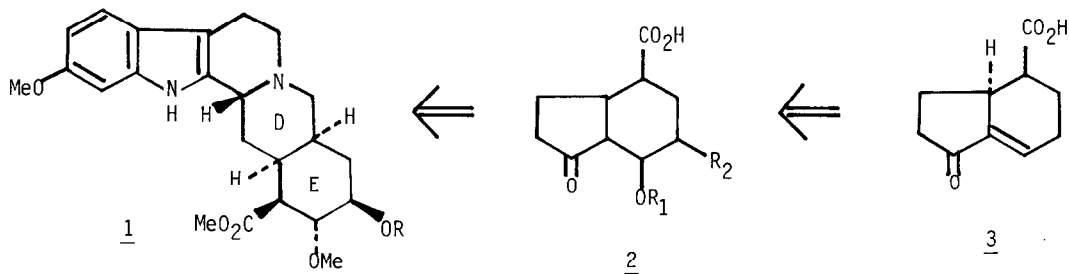
*Summary : Stereocontrolled hydrolysis of bicyclic enamine 9 led to cis or trans 4-carboxy
 3a,4,5,6-tetrahydro 1-indanones 3a, 3b.*

Plusieurs alcaloïdes du groupe de l'indole, comme par exemple la réserpine 1, possèdent un cycle E hautement fonctionnalisé.

Une approche possible de ce type de molécules pouvait utiliser un intermédiaire hydrindanique de type 2 dans lequel le cycle à 6 chaînons constituerait le futur cycle E, le cycle pentagonal devant fournir quant à lui, après coupure régiosélective, les éléments du futur cycle D.

Les composés 2 devaient eux-mêmes pouvoir être obtenus par fonctionnalisation d'acides hydrindénone-carboxyliques du type 3 dans lesquels la configuration des centres asymétriques serait définie.

Dans cet article nous décrivons la synthèse stéréosélective des acides 3a et 3b, un article ultérieur¹ traitera d'un exemple de fonctionnalisation de ces acides (3 → 2) par addition photochimique de méthanol.

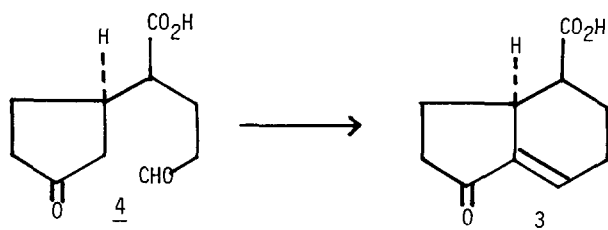


R = 3,4,5 triméthoxybenzoylé

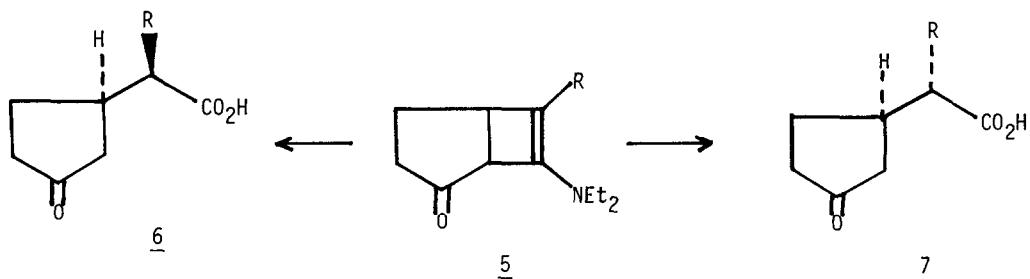
3a : COOH β

3b : COOH α

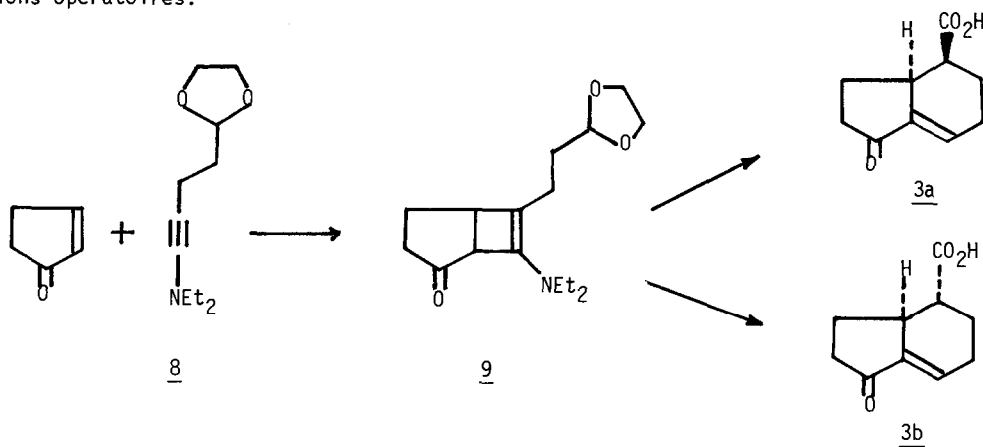
Les acides 3 devaient pouvoir être obtenus par aldolisation intramoléculaire des intermédiaires 4, dans lesquels la configuration relative des deux centres asymétriques aurait été préalablement établie.



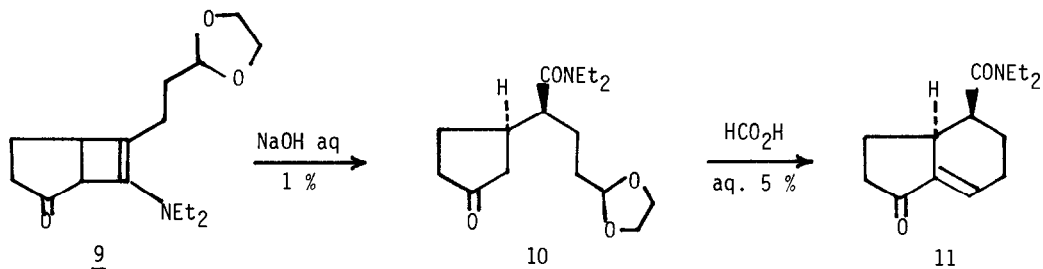
Nous avons développé² une méthode de contrôle de deux centres asymétriques voisins, l'un porté sur un cycle, l'autre sur une chaîne en libre rotation, qui repose sur l'hydrolyse stéréosélective d'énamines bicycliques du type 5. Nous avons ainsi établi que selon les conditions opératoires, cette hydrolyse conduit soit au céto-acide 6, soit à son diastéréoisomère 7.



La synthèse stéréosélective des acides 3, basée sur cette méthode, utilise au départ l'ynamine-acétal 8³ qui, opposée à la cyclopenténone⁴, fournit l'adduit bicyclique attendu 9⁵. L'hydrolyse de cet adduit, au moyen d'acide formique dilué⁶, conduit directement à la cis carboxy-4 tétrahydro 3a,4,5,6 indanone-1 3a⁷, tandis que l'hydrolyse chlorhydrique⁸ fournit l'isomère trans 3b⁹ : les intermédiaires de type 4 se sont donc cyclisés *in situ* dans ces conditions opératoires.



Par ailleurs l'hydrolyse en milieu basique¹⁰ de l'adduit 9 a donné le cêto-amide 10¹¹ qui a pu être aisément cyclisé¹² en 11¹³. Ce dernier a pu être préparé d'une manière univoque à partir de l'acide cis 3a, via le chlorure d'acide correspondant.



Nous remercions vivement M. R. Kiolle pour son assistance technique.

REFERENCES et NOTES

1. J. Ficini, R.M. Ortuño, J.F. Brault, J. d'Angelo, C. Riche, J.F. Bouchaudy ; Tetrahedron Letters (article suivant).
2. J. Ficini, Tetrahedron 32, 1449 (1976).
J. Ficini, A. Guingant ; Nouveau J. Chimie ; 4, 421 (1980).
3. L'ynamine 8 est obtenue par condensation du dérivé lithié du N,N-diéthylamino-acétylène, sur le bromo-acétal correspondant, selon : J. Ficini, C. Barbara ; Bull. Soc. Chim. Fr., 871 (1964) et ibid. 2787 (1965). L'alcoylation est conduite pendant 2 heures à 60°C en présence d'un équivalent de HMPT.
8 : $E_{0,1} = 75^\circ\text{C}$, Rdt = 55 % IR (film) : 2230 cm^{-1} , RMN H^1 (CCl_4) : δ 4,85 (t 1 H) 3,85 (m 4 H) 2,8 (q 4 H) 2,25 (m 2 H) 1,7 (m 2 H) 1,15 (t 6 H).
4. 3 heures au reflux de l'acétonitrile, Rdt = 80 %.
5. 9 : $E_{0,04} = 130^\circ\text{C}$, IR (film) : $1730\text{-}1635\text{ cm}^{-1}$, RMN H^1 (CCl_4) : δ 4,85 (t 1 H) 3,9 (m 4 H) 1,9 (m 2 H) 1,1 (t 6 H).
L'adduit 9 est habituellement hydrolysé brut, sans purification.
6. 24 h au reflux d'une solution aqueuse à 5 % d'acide formique, Rdt = 35 % par rapport à 8.

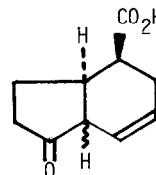
7. 3a : F = 115°C (éther-hexane) I.R. (CHCl₃) : 1715-1655 cm⁻¹, U.V. (EtOH) : λ max 256 nm
ε = 6200.

RMN H¹ (CDCl₃) δ : 10,2 (1 H) 6,7 (m 1 H)

RMN C¹³ (CDCl₃) : 205,6 178,5 137,6 132,9 40,0 39,0 37,9 24,5 24,3 23,0.

La stéréochimie proposée pour 3a et 3b est confirmée dans un prochain article¹.

Cet acide est accompagné d'environ 20 % d'isomère non conjugué, séparé par recristallisation.



F = 136°C, RMN H¹ (CDCl₃) δ : 10,2 (1 H) 5,8 (m 1 H) 5,45 (m 1 H).

8. 24 heures à température ambiante dans HCl N, Rdt = 40 % par rapport à 8.

9. 3b : F = 128° (CHCl₃-Hexane), I.R.(CHCl₃) : 1710-1655 cm⁻¹, RMN H¹ (CDCl₃) : δ 9,2 (1 H) 6,7 (m 1 H), RMN C¹³ (CDCl₃) : 205,1 180,1 139,0 131,6 45,7 40,1 37,7 27,2 25,7 25,5.

10. NaOH à 1 % en quantité stoechiométrique à température ordinaire, Rdt = 80 %.

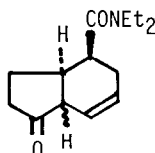
Le cours stérique de l'hydrolyse basique de ces adduits¹⁴ est donc identique à celui de l'hydrolyse par les acides organiques.

11. 10 : IR (film) : 1740-1635 cm⁻¹, RMN H¹ (CCl₄) : δ 4,65 (m 1 H) 3,75 (m 4 H) 3,2 (m 4 H) 1,0 (m 6 H), RMN C¹³ (CDCl₃) : 217,5 172,8 103,9 64,7 44,8 43,1 41,9 40,3 40,0 38,4 31,2 27,3 25,3 14,9 13,0.

12. 24 heures de reflux dans HCOOH à 5 % dans l'eau, Rdt = 45 %.

13. 11 : IR (film) : 1710-1630 cm⁻¹, RMN H¹ (CCl₄) : δ 6,55 (m 1 H) 3,35 (m 4 H) 1,15 (m 6 H), RMN C¹³ (CDCl₃) : 204,9 171,5 137,7 132,4 42,1 40,2 39,3 37,7 35,4 23,9 23,3 22,6 15,0 13,2.

Cet amide est accompagné d'environ 20 % d'isomère non conjugué, séparé par chromatographie.



I.R. (film) : 1735-1625 cm⁻¹, RMN H¹ (CCl₄) δ : 5,8 (m 1 H) 5,35 (m 1 H) 3,35 (m 4 H) 1,15 (m 6 H).

14. J. Ficini, A. Krief ; Tetrahedron Letters, 1397 (1970).