

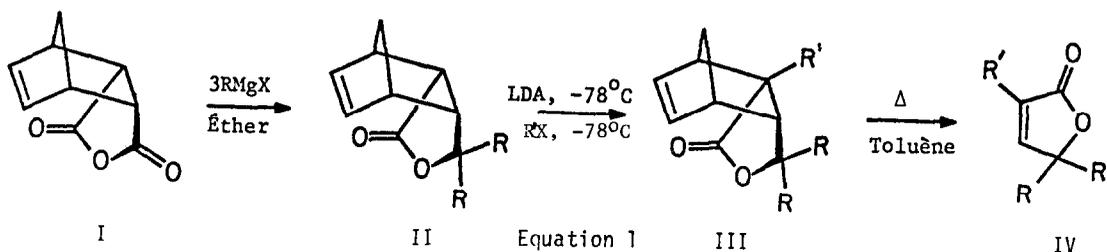
ALKYLATION DES LACTONES TRICYCLIQUES PONTEES. APPLICATION A LA SYNTHESE  
DES BUTENOLIDES TRISUBSTITUES EN 2 ET 4

Perséphone Canonne\*, Mohamed Akssira et Gilles Lemay  
Département de chimie, Université Laval, Québec, Canada G1K 7P4

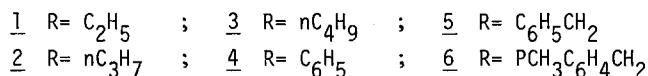
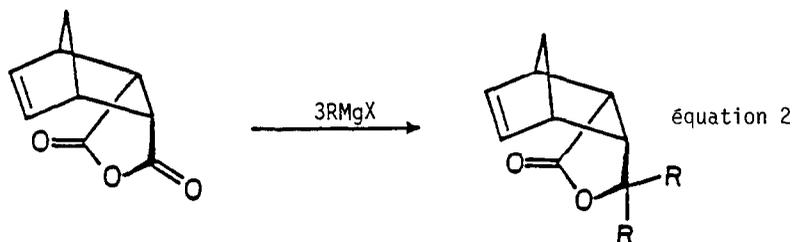
*Abstract:* Disubstituted endo tricyclic lactones have been prepared by the reaction of primary alkylmagnesium compounds with the endo bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3 dicarboxylic anhydride. These lactones were alkylated and transformed into corresponding 3,5,5-trialkyl-2(5H) furanones.

La thermolabilité des composés bicycliques pontés permet d'accéder facilement aux dérivés éthyléniques fonctionnalisés en  $\alpha$  de la double liaison par la réaction rétro Diels-Alder<sup>1</sup>. Cette méthode a été utilisée avec succès dans le cas des lactones pontées adduit du furanne pour synthétiser les furanones-2 mono-et disubstituées en position-5<sup>2,5</sup>.

Dans le présent travail, nous rapportons la préparation directe des lactones dialkylées adduit du cyclopentadiène, obtenues par la réaction des alkylmagnésiens primaires sur l'anhydride endo bicyclo[2.2.1]heptène-5 dicarboxylique-2,3 (I) et la réaction d'alkylation subséquente qui donne accès aisément aux lactones insaturées trisubstituées IV selon l'équation 1. Cette méthode est plus facile, générale et moins coûteuse que celles précédemment décrites<sup>6,8</sup>.



Nous avons effectué l'étude de l'action des organomagnésiens sur l'anhydride endo et obtenu les lactones dialkylées correspondantes avec de très bons rendements (Equation 2). Les réactions de réduction et surtout celle d'énolisation observées dans le cas des alkylmagnésiens secondaires ne se sont pas manifestées<sup>4</sup>. Aucune lactone monosubstituée et aucun cétoacide n'ont été trouvés dans le mélange réactionnel.



Conséquemment, la réaction des alkylmagnésiens primaires avec cet anhydride mène aux mêmes résultats qu'avec l'anhydride oxa-7 exo-bicyclo[2.2.1]heptène-5 dicarboxylique-2,3<sup>4,5</sup>. Il ressort de cette étude que l'action des alkylmagnésiens primaires favorise la réaction d'addition sur les carboxylates intermédiaires quelle que soit la structure de l'anhydride ponté, comme il fut constaté avec les organodimagnésiens<sup>10</sup>.

Par ailleurs, nous avons remarqué une différence importante dans le comportement de ces deux anhydrides pontés vis-à-vis des alkylmagnésiens secondaires<sup>9</sup>, en ce que nous avons trouvé les cétoacides, issus de la réaction d'énolisation dans le cas de l'anhydride I et les lactones monoalkylées, provenant de la réaction de réduction dans le cas de l'anhydride oxa-7 exo-bicyclo[2.2.1]heptène-5 dicarboxylique-2,3.

Nous pouvons donc supposer que les adduits du furanne sont peu énolisables. Cette hypothèse fut vérifiée en examinant la réaction des lactones mono- et disubstituées obtenues par l'action des alkylmagnésiens primaires et secondaires sur l'anhydride oxa-7 exo-bicyclo[2.2.1]heptène-5 dicarboxylique-2,3.

Après plusieurs essais d'éthylolation, alkylation et benzylation, en modifiant comme pour les esters<sup>14</sup> un certain nombre des facteurs expérimentaux, nous n'avons trouvé, en quantité appréciable, aucun composé alkylé. Nous en déduisons que la formation de l'énolate est lente et de ce fait, sans intérêt synthétique. Nous avons donc entrepris la réaction d'alkylation non encore réalisée des lactones pontées, obtenues par l'action des alkylmagnésiens primaires sur les anhydrides endo et exo-bicyclo[2.2.1]heptène-5 dicarboxylique-2,3, alors que certains travaux ont été consacrés à celle des acides esters et cétones<sup>11-14</sup>.

Dans le cas des lactones exo, l'alkylation se fait difficilement, quelle que soit la nature du reste alkyle. Dans tous les cas, nous n'avons trouvé que des faibles quantités en composés alkylés et nous n'avons pu séparer le composé éthylié qu'avec un rendement inférieur à 10%.

Nous nous sommes donc attachés à l'étude d'alkylation des lactones isomères endo 1-6 qui a donné d'excellents résultats et conduit à la formation des lactones alkylées correspondantes 7-17.

Tableau 1: ALKYLATION DES LACTONES TRICYCLIQUES PONTEES ET PREPARATION DES BUTENOLIDES ALKYLES EN 2 ET 4.

R	R'	Lactones <sup>a</sup> Alkylées	Rdt	Eb (°C)/torr ou F* (°C)	Butenolides <sup>b</sup>	Eb (°C)/torr ou F* (°C)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	7	85	140/.6	18	78/.5
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	8	85	110*	19	110/.01
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	9	85	148/.01	20	86/.5
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	10	85	99*	21	120/.01
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	11	90	219*	22	163*
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	12	90	164*	23	121*
p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	13	90	191*	24	96*
p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	14	90	204*	25	127*
H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	15	60	123/.3	26	102/.3
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	16	55	88*	27	114/.2
H	3,4(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	17	50	139*	28	110

<sup>a</sup> Les rendements sont donnés après purification

<sup>b</sup> Les rendements sont de l'ordre de 90%

Parmi les divers réactifs alkylants essayés sur les lactones disubstituées, nous n'avons observé aucune différence quant aux rendements réactionnels et à la durée de la réaction. Par contre, les lactones non substituées donnent des produits alkylés en plus faibles quantités quelles que soient la température, la durée ou encore la proportion d'alkylants utilisés. Nous avons retenu la technique qui consiste à ajouter, goutte à goutte, à une solution de THF refroidie à -78°C contenant le LDA, une mole de lactone et une mole d'alkylant.

Des résultats de cette étude comparative sur l'alkylation des lactones tricycliques pontées, il ressort que cette réaction peut être effectuée sur les adduit du cyclopenta-

diène et non sur ceux du furanne et qu'elle est favorisée sur des structures endo permettant une attaque exo de l'énolate exo.

Les lactones alkylées endo 7-17, thermolysées dans un tube scellé à 280°C, conduisent aux butenolides substitués en 3 (18-28). Cette méthode appliquée à l'obtention de la lactone 17 peut être utilisée pour la synthèse des composés naturels<sup>11</sup>.

#### Références et notes

1. A. Rouessac et F. Rouessac, *Tetrahedron*, 1978, 34, 19
2. J.C. Grandguillot et F. Rouessac, *Synthesis*, 1979, 607
3. J.C. Grandguillot et F. Rouessac, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1979, 325
4. P. Canonne, M. Akssira et G. Lemay, *Tetrahedron Letters*, 1981, 22, 2611
5. P. Canonne, H. Caron et M. Akssira, *Synthetic Comm.*, 1982, 12, 439
6. B. Blageov et S. Novkova, *Tetrahedron*, 1982, 38, 1609
7. Y.S. Rao, *Chem. Rev.*, 1976, 76, 625
8. S.F. Martin et D.R. Moore, *Tetrahedron Letters*, 1976, 4459
9. P. Canonne, M. Akssira et G. Lemay, *Tetrahedron Letters*, 1982, 23, 3785
10. P. Canonne, D. Bélanger et G. Lemay, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 3853
11. A. Ichihara, N. Nio, Y. Terayama, R. Kimura et S. Sakamura, *Tetrahedron Letters*, 1979, 3731
12. R. Kimura, A. Ichihara, S. Sakamura, *Synthesis*, 1979, 516
13. C. Girard et R. Bloch, *Tetrahedron Letters*, 1982, 23, 3683
14. A.P. Krapcho et E.A. Dandulis, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3236 et références citées
15. Tous les composés ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice et ont été caractérisés par spectroscopie et par analyse élémentaire  
7 Eb 0.6 140°C; IR (film) 1765 cm<sup>-1</sup>  $\nu_{C=O}$ ; RMN <sup>1</sup>H(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,90 (6H, t, J=7, 5 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,13 (3H, t, J=7, 5 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,67 (8H, m, 4CH<sub>2</sub>-); 2,38 (1H, d, J=3, 5 Hz, H-6); 3,0 (2H, m, H-1 et H-7) et 6,18 (2H, m, H-8 et H-9); RMN <sup>13</sup>C (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 48,73 C-1; 49,53 C-2; 179,19 C-3; 87,87 C-5; 55,68 C-6; 45,73 C-7; 136,24 C-8; 136,90 C-9; 50,85 C-10; 32,04 CH<sub>2</sub>; 30,73 CH<sub>2</sub>; 24,73 CH<sub>2</sub>; 10,24 CH<sub>3</sub>; 8,26 CH<sub>3</sub>; 7,75 CH<sub>3</sub>; (m/e): 234 (M<sup>+</sup>), 169 (M<sup>+</sup>-65), 66 (M<sup>+</sup>-168); Analyse: Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: C, 76,68; H, 9,47.  
 Trouvé: C, 76,80; H, 9,53.  
18 Eb 0.5 78°C; IR (film) 1755 cm<sup>-1</sup>  $\nu_{C=O}$ ; RMN <sup>1</sup>H(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,85 (6H, t, J=7,0 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,18 (3H, t, J=7,0 Hz CH<sub>3</sub>); 1,83 (4H, q, J=7,5 Hz, CH<sub>2</sub>); 2,33 (2H, q, J=7,0 Hz, CH<sub>2</sub>); et 6,97 (1H, t, J=1 Hz, H-4); RMN <sup>13</sup>C, (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 173,6 C-2; 136,63 C-3; 149,79 C-4; 89,36 C-5; 28,96 CH<sub>2</sub>; 18,67 CH<sub>2</sub>; 12,08 CH<sub>3</sub>; 7,81 CH<sub>3</sub> (m/e), 168 (M<sup>+</sup>), 139 (M<sup>+</sup>-29), 116 (M<sup>+</sup>-57), 52 (M<sup>+</sup>-116); Analyse: Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: C, 71,39; H, 9,59.  
 Trouvé: C, 71,25; H, 9,70
16. G. Cooley, R.D. Farrant, D.N. Kirk et S. Nynn, *Tetrahedron*, 1981, 22, 349

(Received in France 19 January 1983)