

SUR UNE METHODE DE SYNTHESE D'UNE δ -LACTONE CYCLOPENTENIQUE VIA L'ALKYLATION
REGIOSELECTIVE D'HYDRAZONES α , β -INSATUREES

Jean Claude Caille et Roger Guillard*

Laboratoire de Synthèse et d'Electrosynthèse Organométallique associé au C.N.R.S. (LA 33),
Faculté des Sciences "Gabriel", 6, Bd Gabriel, 21100 Dijon, France.

Summary : An original synthesis of a cyclopentenoid δ -lactone via regioselective alkylation of the cyclopentylidene cyclopentanone arenesulfonylhydrazones is described. The structures of the obtained derivatives are established on the basis of ^1H , ^{13}C N.M.R., I.R., and mass spectral data.

L'alkylation régiosélective des tosylhydrazones¹ puis plus récemment des trisylhydrazones², suivie de leur coupure en milieu basique, constitue un mode de synthèse original des dérivés éthyléniques substitués. Curieusement les hydrazones α , β -insaturées³ ont jusqu'alors suscité peu de travaux, aussi nous avons envisagé l'étude de leur réactivité et leur intérêt éventuel lors de la synthèse de δ -lactones cyclopenténiques⁴. Nous décrivons dans cette note l'alkylation régiospécifique de la tosylhydrazone de la cyclopentylidène cyclopentanone.

L'alkylation de la tosylhydrazone 2⁵ en présence de *n*-butyllithium (3eq) dans le mélange THF-hexane (4:1) à - 78°C est régiospécifique et porte - après isomérisation de la double liaison - sur l'atome de carbone lié au reste cyclopentényle en α de la fonction hydrazone, (3, Rdt = 45 %, F = 127°C). R.M.N. ^1H (100 MHz, δ ppm/TMS, CDCl_3) 7,86 à 7,25 (2d, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$) ; 7,09 (s, 1H, $-\text{NH}-$) ; 3,23 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 3,21 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) ; 2,41 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$) ; 1,96 à 1,59 (m, 14H, méthylènes cyclaniques et $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$). R.M.N. ^{13}C (δ ppm/HMDSA, CDCl_3), 48,9 (s, C quatern.).

La coupure régiosélective de la fonction hydrazone est réalisée en présence de *n*-butyllithium dans le mélange hexane-TMEDA (1:1) à - 78°C ; l'anion vinylique obtenu après avoir maintenu le milieu réactionnel sous agitation durant 8 h à température ambiante est soumis à un rapide courant de CO_2 à - 78°C et conduit à l'acide 4 (Rdt = 50 %, F = 120°C), 6,96 (m, 1H, $\text{HO}_2\text{C}-\text{C}=\text{CH}-$) ; 5,34 (m, 1H, $-\text{C}=\text{CH}-$) ; 3,60 (t, 2H, J = 7,2 Hz, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) ; 3,50 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 2,60 à 2,00 (m, 12H, méthylènes cyclopenténiques et $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).

L'estérification ($(\text{COCl})_2$, benzène, 25°C puis ROH à reflux) livre un mélange de

deux esters 7 et 8 (1:5) séparés par chromatographie (éluant : éther-hexane (1:2)) (Rdt = 35 % et 7 %, Eb°C = 130 (0,05 mmHg) et 135 (0,05 mmHg). 8 : 6,84 (m, 1H, EtO₂C-C=CH-); 5,34 (m, 1H, -C=CH-); 4,10 (q, 2H, J = 7,0 Hz, -CO₂CH₂-); 3,40 (t, 2H, J = 7,2 Hz, -CH₂OCH₃); 3,27 (s, 3H, -OCH₃); 2,40 à 1,80 (m, 12H, méthylènes cyclopenténiques et -CH₂CH₂O-); 1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz, -CO₂CH₂CH₃). 7 : 6,84 (m, 1H, MeO₂C-C=CH-); 5,34 (m, 1H, -C=CH-); 3,69 (s, 3H, -CO₂CH₃); 3,43 (m, 2H, -CH₂Cl); 2,65 à 1,60 (m, 12H, méthylènes cyclopenténiques et -CH₂CH₂Cl).

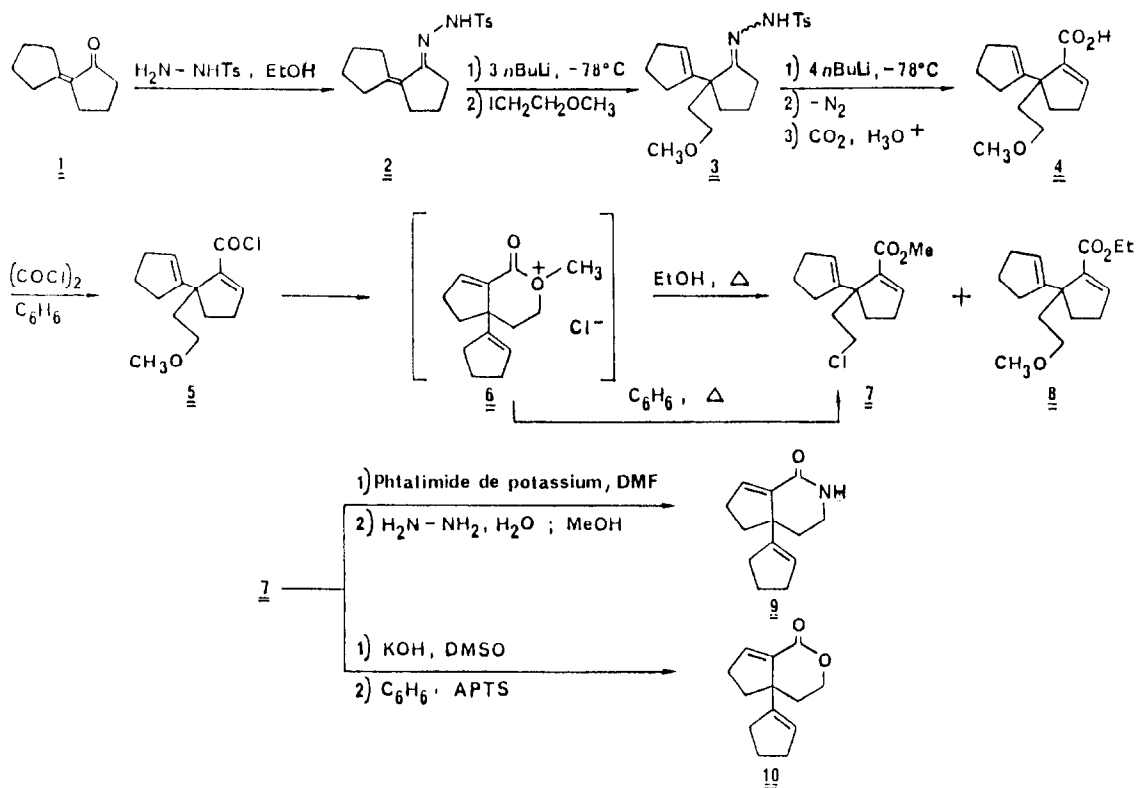


Figure 1.

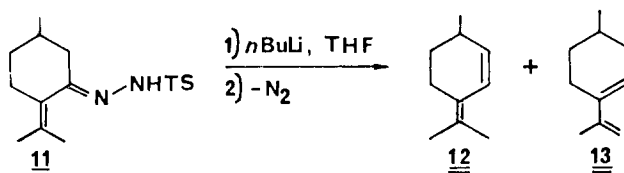
Le chlorure d'acide 5 porté à reflux dans le benzène durant 12 h en l'absence d'alcool conduit à l'ester halogéné 7 avec un rendement global au départ de 3 de 45 %. Cet échange fonctionnel inattendu peut s'interpréter par la formation de l'intermédiaire oxonium cyclique 6. L'action de l'agent nucléophile Cl^- sur ce dérivé explique la formation de 7 et l'obtention du mélange des composés 7 et 8 lors de la réaction d'estérification de 5.

La δ -lactone 10 est obtenue⁶ au départ de 7 après hydrolyse (KOH , DMSO, 100°C , 3 h) et cyclisation (benzène, acide p-toluènesulfonique à reflux, 30 mn) (Rdt = 60 %, F = 74°C) 6,97 (m, 1H, -CO-C=CH-); 5,36 (m, 1H, -C=CH-); 4,25 (m, 2H, -CH₂O-); 2,41 à 1,62 (m, 12H,

méthylènes cyclopenténiques et $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-}$; R.M.N. ^{13}C (ppm/HMDSA, CDCl_3) ; 52,9 (s, C quatern.). Le dérivé 7 traité par le sel de potassium du phtalimide dans le DMF en présence d'iodure de sodium livre le N-alkyl-phtalimide correspondant (Rdt = 45 %, F = 118°C) ; 7,70 (m, 4H, aromatiques) ; 6,88 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{CH}}$ -) ; 5,45 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}=\underline{\text{CH}}$ -) ; 3,65 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) ; 3,63 (t, 2H, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{N}-$) ; 2,40 à 2,00 (m, 12H, méthylènes cyclopenténiques et $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-}$). Ce dernier se cyclise en δ lactame (NH_2-NH_2 , H_2O ; MeOH à température ambiante) avec un rendement médiocre (Rdt = 25 %, F = 200°C) ; 6,77 (m, 1H, $-\text{HNOC}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{CH}}$ -) ; 5,35 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}=\underline{\text{CH}}$ -) ; 3,20 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$) ; 2,29 à 2,00 (m, 12H, méthylènes cyclopenténiques et $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-}$).

La synthèse de ces systèmes δ -lactoniques met en évidence la régiospécificité de la réaction de déprotonation de l'hydrazone 2 qui n'avait jusqu'alors jamais été signalée.

Cependant Dauben et al. en étudiant la réactivité de tels systèmes α , β -insaturés avaient mis en évidence le rôle déterminant joué à la fois par la stéréochimie de l'hydrazone et par la nature du solvant ; ainsi la tosylhydrazone 11 (E) conduit majoritairement après déprotonation ($n\text{-BuLi}$, THF) sur le sommet α' et décomposition au système diénique non réarrangé 12 (12 et 13 étant obtenus dans le rapport 65:35) en utilisant le THF comme solvant.



Nos résultats sont en contradiction apparente avec ceux de Dauben puisque seul est isolé le composé de réarrangement. Nous avons également montré que l'alkylation de la triisopropylbenzènesulfonylhydrazone de 1 réalisée en présence de sec-butyllithium dans le THF est également régiospécifique et conduit au dérivé isologue de 3 avec un rendement de 66 % (F = 144°C). Or, en raison de données stériques évidentes et des conditions de préparation (celles décrites par Dauben), les hydrazones mises en œuvre présentent vraisemblablement une configuration de type (E).

Nos résultats apportent ainsi la preuve que dans le cas d'hydrazones dérivées de 1 la réaction de déprotonation est régiospécifique et porte sur le proton allylique. La décompression stérique résultant de la formation d'une double liaison intracyclique apparaît comme un élément à prendre en compte pour expliquer les transformations structurales observées notamment au départ de trisylhydrazones fortement encombrées.

Remerciements

Nous remercions les laboratoires Fournier S. A., 42, rue de Longvic, 21300 Chenôve, France, pour leur soutien financier et le Docteur F. Bellamy pour de fructueuses discussions.

Références

1. (a) M. F. Lipton et R. H. Shapiro, *J. Org. Chem.*, 43, 1409 (1978).
(b) J. E. Stemke, A. R. Chamberlin et F. T. Bond, *Tetrahedron Lett.*, 2947 (1976).
2. (a) R. M. Adlington et A. G. M. Barrett, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1071 (1978).
(b) F. T. Bond et R. A. DiPietro, *J. Org. Chem.*, 46, 1315 (1981).
(c) A. R. Chamberlin, J. E. Stemke et F. T. Bond, *J. Org. Chem.*, 43, 147 (1978).
3. (a) T. Nakai et T. Mimura, *Tetrahedron Lett.*, 531 (1979).
(b) P. A. Brown et P. R. Jenkins, *Tetrahedron Lett.*, 3733 (1982).
(c) M. C. Silvestri, *J. Org. Chem.*, 48, 2419 (1983).
4. A. F. Thomas, dans J. ApSimon : "The Total Synthesis of Natural Products", vol. 2, Wiley-Interscience, New York (1973) p. 1.
5. D. Varech, C. Ouannes et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1662 (1965).
6. La structure du composé 10 a été confirmée par radiocristallographie X.
7. W. G. Dauben, G. T. Rivers et W. T. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 3414 (1977).

(Received in France 8 February 1984)