

ADDITION CONJUGUEE D'AMINONITRILES, EQUIVALENTS DE BENZOYLE, AUX CYCLANONES.
 QUELQUES EXEMPLES DE SYNTHESES STEREOSELECTIVES DE CYCLANONES
 2,3-DISUBSTITUEES CIS.

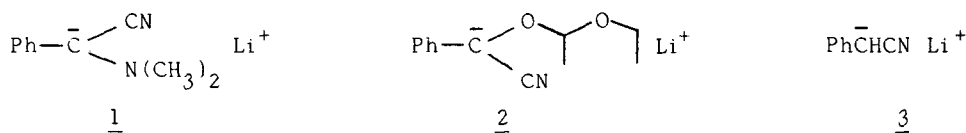
M. Zervos et L. Wartski

Laboratoire des Réactions Sélectives sur Supports, UA 478, Bâtiment 410
 Université de Paris-Sud, 91405 ORSAY CEDEX, France

Abstract. Conjugate addition of benzoyl anion equivalents to unsubstituted and 2-substituted cyclanones is proved in some cases to be highly stereoselective. Cis 2-methyl 3-benzoyl cyclanones are obtained with excellent yields.

L'accès aux dicétones 1,4, intermédiaires importants en synthèse, peut être réalisé par addition conjuguée de réactifs anioniques équivalents d'acyle aux composés carbonylés α,β -éthyléniques (1-5a).

Nous nous sommes proposé d'étudier la réactivité du dérivé lithié d'aminonitrile 1 équivalent de benzoyle vis à vis d' α -énones cycliques et de comparer sa potentialité à celle de l'éther de cyanhydrine 2 (3) et de l'arylacétonitrile 3 (4) : en effet, dans une mise au point récente, ALBRIGHT a souligné l'intérêt d'une telle démarche (2).

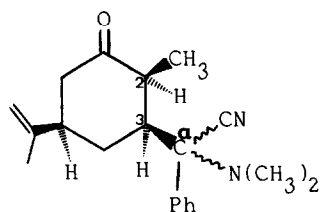
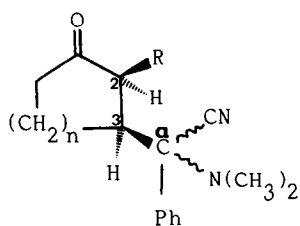


De plus, le réactif 1 présente l'avantage de permettre une régénération facile du groupe carbonyle (5,6).

Les réactions de 1 sur les α -énones sont réalisées à -78°C dans le THF seul (méthode A) ou dans un mélange THF-HMPT (méthode B) (7).

Les α -cyclénones non substituées, cyclopentén-2 one, cyclohexén-2 one, et cycloheptén-2 one (méthode A ou B) ainsi que les cyclénones α -méthylées, méthyl-2 cyclopentén-2 one, méthyl-2 cyclohexén-2 one, méthyl-2 cycloheptén-2 one et (-)-carvone (méthode A) conduisent exclusivement aux produits d'addition conjuguée 4 - 10 avec des rendements de l'ordre de 85 à 95%. Les structures des adduits sont confirmées par ^1H RMN et IR. Le contrôle cinétique ou thermodynamique de l'addition 1,4 n'a pu être précisé, le produit d'addition 1,2 n'ayant jamais été détecté.

La formation de produits d'addition n'est pas observée avec les α -énones β -disubstituées telles que la méthyl-3 cyclohexén-2 one, l'isophorone, la $\Delta^{1(9)}$ octalone-2 et l'oxyde de mésityle.

10

	R = H	R = CH ₃
n = 1	<u>4</u>	<u>7</u>
n = 2	<u>5</u>	<u>8</u>
n = 3	<u>6</u>	<u>9</u>

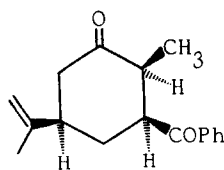
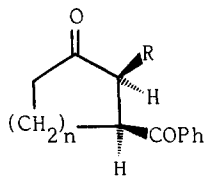
L'étude de la stéréochimie autour de C₃C₄ de 4 - 6 est en cours.

L'étude RMN ¹H à 400 MHz des adduits 7 - 10 indique qu'ils sont constitués d'un mélange de deux diastéréoisomères dans les rapports suivants : 7a/7b = 50/50, 8a/8b = 85/15, 9a/9b = 70/30 et 10a/10b = 80/20.

La stéréochimie cis autour de la liaison C₂C₃ a été attribuée par la mesure des constantes de couplage ³J_{H₂H₃ pour 7a,b, 8a, 9a,b et 10a. Ceci n'a pu être réalisé pour 8b et 10b : cependant ces composés ont bien la même configuration puisqu'ils conduisent aux dicétones cis 15c et 17c (vide infra).}

Les diastéréoisomères 8a - 10a sont isolés par cristallisation (≈ 70% de rdt) (8). De plus, la structure de 9a a été déterminée par une étude aux Rayons X, qui confirme la stéréochimie cis autour de la liaison C₂C₃.

La déprotection de la fonction carbonyle des adduits 4 - 10 réalisée par action de AgNO₃ aqueux (9) conduit quasi quantitativement aux benzoyl-3 cyclanones 11, 12 (3,10) et 13 ainsi qu'aux méthyl-2 benzoyl-3 cyclanones 14 - 17 (90 à 95% de rendement).

17c

	R = H	R = CH ₃
n = 1	<u>11</u>	<u>14c</u>
n = 2	<u>12</u>	<u>15c</u>
n = 3	<u>13</u>	<u>16c</u>

Les dicétones obtenues sont exclusivement cis en série cyclohexanique 15c, 17c et cycloheptanique 16c, par contre, en série cyclopentanique 14c est accompagnée de 25% de dicétone trans 14t. Leur stéréochimie a été déterminée par ^1H RMN et par des réactions d'équilibration en milieu basique (MeONa/MeOH) conduisant au seul composé trans 14t (11), au mélange de deux isomères trans 17t (80/20) (12) et à des mélanges cis/trans:15c / 15t (20/80) (11) et 16c / 16t (30/70).

L'ensemble des résultats de ce travail montre que la réactivité des différents équivalents de benzoyle 1, 2 et 3 vis à vis d' α -cyclénones non substituées en 3 est comparable (3,4). Par contre, l'utilisation des aminonitriles présente certaines limitations puisque contrairement à 2 et 3, le réactif 1, tout comme d'autres aminonitriles (2,5a), ne réagit pas avec les α -énones β -disubstituées étudiées. Par ailleurs, le fait d'obtenir uniquement des adduits de stéréochimie cis par action de 1 sur les cyclénones α -méthylées implique que la protonation des énolates intermédiairement formés a lieu sur la face opposée au substituant en 3, sous contrôle cinétique : en effet, les cyclanones 2,3-disubstituées trans étudiées sont les plus stables, en accord avec les données de la littérature (13). Un comportement analogue a été observé avec 2 (14) ; par contre, avec 3 la stéréosélectivité est plus faible (15). Une première approche tenant compte de la taille du réactif et de celle du cycle permet d'interpréter ces résultats (16).

La stéréosélectivité observée autour de $\text{C}_3\text{C}_\alpha$ pour 7 - 10 peut résulter d'un contrôle cinétique ou thermodynamique puisque les aminonitriles peuvent s'isomériser par l'intermédiaire de sels d'immonium (17). En effet, nous avons constaté que 9a en solution dans CDCl_3 évolue vers un mélange 9a + 9b dans le rapport 70/30, après 6 jours à température ambiante. Cependant, le fait de retrouver 9a inchangé après traitement par NH_4Cl dans les conditions opératoires utilisées est en faveur d'un contrôle cinétique. L'interprétation de ces observations sera détaillée ultérieurement.

En conclusion, sur le plan synthétique 1 et 2 sont des réactifs de choix pour la synthèse de dicétones 2,3-disubstituées cis facilement épimérisables. Par contre, avec 3 le passage de l'adduit 1,4 à la dicétone nécessite des conditions qui provoquent une équilibration (11).

Nous remercions Mme Seyden-Penne pour les discussions fructueuses que nous avons eues avec elle, M. Mérienne pour l'analyse par spectrographie ^1H RMN à 400 MHz ainsi que Mmes Pascard, Cesario et M. Guilhem pour l'analyse aux Rayons X.

REFERENCES

- 1) D. Seebach, Angew. Chem. Int. Ed., 8, 639 (1969) ; D.W. Lever, Tetrahedron, 32, 1943 (1976).
- 2) J.D. Albright, Tetrahedron, 39, 3207 (1983).
- 3) G. Stork et L. Maldonado, J. Amer. Chem. Soc., 96, 5272 (1974) ; N. Seuron, L. Wartski et J. Seyden-Penne, Tetrahedron Letters, 22, 2175 (1981).
- 4) M.C. Roux-Schmitt, L. Wartski et J. Seyden-Penne, Tetrahedron, 37, 1927 (1981).
- 5) a) H. Ahlbrecht et H.M. Kompter, Synthesis, 645 (1983) ; b) G. Büchi, P.H. Liang et H. Wüest, Tetrahedron Letters, 31, 2763 (1978) ; c) K. Takahashi, K. Shibasaki, K. Ogura et H. Iida, Chemistry Letters, 859 (1983).
- 6) J. Chauffaille, E. Hebert et Z. Welvart, J. Chem. Soc. Perkin. Trans II, 1645 (1982).
- 7) Le mode opératoire général est le suivant : à 5.10^{-3} mole de 1 préparé par action de 5.10^{-3} mole de nBuLi ou de tBuLi sur le diméthylaminophénylacétonitrile (5.10^{-3} mole) dans 3 ml de THF (méthode A) ou dans 25 ml d'un mélange de THF-4HMPT (méthode B) à -78°C , on ajoute 5.10^{-3} mole d' α -énone dans 2 ml de THF. Après 4 à 20 min. de réaction, on hydrolyse à -78°C par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . On extrait à l'éther, on lave par une solution aqueuse saturée de NaCl et on sèche sur MgSO_4 .
- 8) ^1H RMN à 400 MHz (CDCl_3) : $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_3}$ cis = 8 Hz (7a et 7b), 0,5 Hz (9a et 9b) et 3,5 Hz (8a et 10a). F = 120°C (8a), 140°C (9a) et 127°C (10a).
- 9) On traite $0.28.10^{-3}$ mole de produit brut ou d'adduit cristallisé par 0,5 ml de $\text{AgNO}_3/\text{H}_2\text{O}$ 0,5N dans 1 ml de THF et 0,5 ml d'éther pendant 30 à 40 min. à température ambiante selon (6). On extrait à l'éther, on lave par une solution aqueuse saturée de NaCl et on sèche sur MgSO_4 .
- 10) S. Hünig et G. Wehner, Chem. Ber., 113, 302 (1980).
- 11) E. Hatzigrigoriou et L. Wartski, Bull. Soc. chim., 11 313 (1983).
- 12) ^1H RMN à 400 MHz (CDCl_3) : $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_3}$ cis = 7,6 Hz (14c), 2,75 Hz (16c) et 5 Hz (15c et 17c). $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_3}$ trans = 10 Hz (16t), 12 Hz (17t_a) et 10 Hz (17t_b). F = 98°C (16c) et 65°C (17c).
- 13) B.J.L. Huff, F.N. Tuller et O. Caine, J. Org. Chem., 34, 3070 (1969).
- 14) M. Zervos, L. Wartski et J. Seyden-Penne, résultats non publiés : les adduits formés par action de 2 sur les méthyl-2 cyclopentén-2 one, méthyl-2 cyclohexén-2 one et méthyl-2 cycloheptén-2 one conduisent après traitement par H_2SO_4 15%/SiO₂ puis NaHCO_3 aux dicétones cis 15c et 16c et à un mélange cis/trans 14c + 14t : 75/25.
- 15) E. Hatzigrigoriou, Thèse de 3ème Cycle, Orsay, 1983.
- 16) E. Toromanoff, Actualité Chimique, 13 (1984) et références citées.
- 17) G. Chauvière, B. Tchoubar et Z. Welvart, Bull. Soc. Chim., I 1428 (1963) ; D.S. Grieson, M. Harris et H.P. Husson, Tetrahedron, 39, 3683 (1983).

(Received in France 18 February 1984)