

REDUCTION DES ANHYDRIDES BICYCLIQUES CONDENSES PAR
LE BROMURE DE CYCLOPENTYL MAGNESIUM

P. Canonne, M. Akssira
Département de chimie, Université Laval, Québec, Canada G1K 7P4

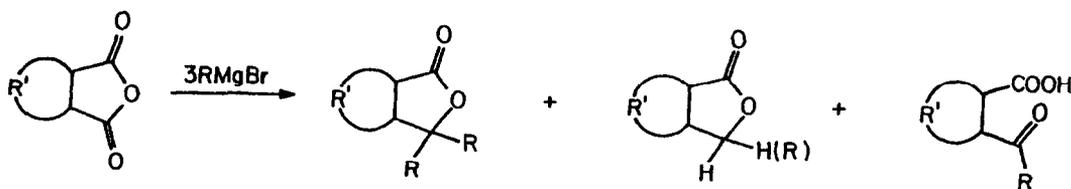
Abstract: Greatly different product distributions were observed in the reactions of cyclopentyl- and isopropylmagnesium bromides with cyclohexane-, cyclohex-4-ene- and cyclobutane-1,2 dicarboxylic anhydrides. Cyclopentylmagnesium bromide yielded reduction products with high stereoselectivity whereas the isopropylmagnesium bromide provided the corresponding trans diastereomeric ketoacids via an addition enolization process.

Les réactions d'alkylmagnésiens secondaires¹ avec les anhydrides bicycliques condensés n'ont pas encore fait l'objet d'une étude systématique en ce qui a trait à la répartition des produits des réactions compétitives addition-réduction-énolisation.

Il est bien connu, d'après les nombreux travaux consacrés aux cétones, que ces organomagnésiens défavorisent la réaction d'addition au profit des réactions de réduction et d'énolisation².

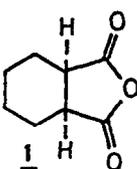
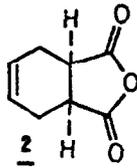
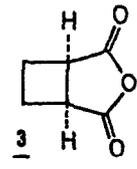
Dans le but de mettre en valeur ces réactions compétitives, nous avons entrepris d'étudier l'action des bromures d'isopropyl- et cyclopentylmagnésium avec les anhydrides bicycliques condensés 1-3 (eq. 1). Plus particulièrement, nous avons voulu examiner les réactions d'énolisation et de réduction sur les γ -oxocarboxylates intermédiaires I et II issus des réactions d'addition et de réduction sur les anhydrides cycliques. Nous avons aussi voulu savoir si les lactones alkylées proviennent d'une réaction d'addition suivie d'une réaction de réduction ou d'une réaction de réduction suivie d'une réaction d'addition ou encore des deux processus.

En effet, comme il a été précédemment démontré, les anhydrides sont facilement réduits par les hydrures métalliques appropriés, et conduisent sélectivement aux lactols, lactones et diols correspondants.³⁻⁶



Equation 1

TABLEAU 1: REACTION DES BROMURES DE CYCLOPENTYL ET D'ISOPROPYLMAGNESIUM SUR LES ANHYDRIDES BICYCLIQUES CONDENSES¹.

Anhydride	RMgBr	Lactone* Alkylée	Rdt (%)	γ -Ceto-** acide	Rdt (%)	Lactone	Rdt (%)
 <u>1</u>	(CH ₂) ₄ CH-	<u>4</u>	50	<u>10</u>	26	<u>16</u>	20 ^a
	i-C ₃ H ₇ -	<u>5</u>	25	<u>11</u>	70	—	—
 <u>2</u>	(CH ₂) ₄ CH-	<u>6</u>	48	<u>12</u>	30	<u>17</u>	18 ^a
	i-C ₃ H ₇ -	<u>7</u>	25	<u>13</u>	70	—	—
 <u>3</u>	(CH ₂) ₄ CH-	<u>8</u>	24	<u>14</u>	26	<u>18</u>	40 ^b
	i-C ₃ H ₇	<u>9</u>	5	<u>15</u>	50	<u>19</u>	40 ^b

1. Les rendements sont donnés après purification.

a. Lactones issues de deux réductions consécutives sur les anhydrides 1 et 2.

b. Lactones issues de deux additions consécutives sur l'anhydride 3.

* Diastéréomère *trans* prépondérant.

** Cetoacide diastéréomère *trans* prépondérant.

La question se posa alors de savoir si par un choix judicieux d'alkylmagnésiens secondaires, nous pourrions observer les deux réductions consécutives qui conduiraient aux lactones non-alkylées via le lactol II (ou sa forme ouverte) et trouver l'origine de la formation des lactones alkylées.

Les réactions ont été effectuées à la température ambiante en utilisant l'éther diéthylique comme solvant de préparation des organomagnésiens et le THF pour solubiliser les anhydrides. Les résultats sont rassemblés au tableau 1.

L'examen du tableau montre une différence notable entre les deux organomagnésiens et une grande similitude entre les anhydrides 1 et 2. En effet, ces anhydrides conduisent à

la formation des lactones de réduction complète 16 et 17 et ne donnent les lactones dialkylées qu'en très faibles quantités (< 5%). Au contraire, l'anhydride 3 fournit les lactones dialkylées 18 et 19 en quantités appréciables et ne conduit pas aux lactones non-alkylées.

Ceci démontre que la réaction d'addition sur le cétocarboxylate intermédiaire I issu de 3 n'est pas empêchée et que la réaction de réduction est moins favorisée aussi bien dans le cas de cet intermédiaire que dans le cas de l'anhydride 3.

En général, la réaction d'énolisation semble être favorisée avec le bromure d'isopropylmagnésium quelque soit la structure de l'anhydride alors que la réaction de réduction est favorisée avec le bromure de cyclopentylmagnésium qui conduit à l'obtention des lactones alkylées correspondantes.

Des résultats de cette étude comparative sur les réactions compétitives, il ressort que les anhydrides bicycliques 1 et 2 en présence du bromure de cyclopentylmagnésium conduisent par une réaction de réduction à l'aldéhyde carboxylate II ou par réaction d'addition au cétocarboxylate I. Ces composés intermédiaires sont tous deux précurseurs des lactones alkylées 4 et 6. Nous supposons qu'il est de même, mais à des degrés différents, pour tout alkylmagnésien secondaire. Nous proposons alors un schéma réactionnel qui représente l'ensemble des processus de réductions conduisant aux lactones. En outre, ces transformations sont stéréosélectives^{5,7,8}. L'isomère *trans* est nettement majoritaire pour les lactones 4, 6 et 8 et pour les lactones 5, 7 et 9; le diastéréomère *cis* n'a pu être iso-

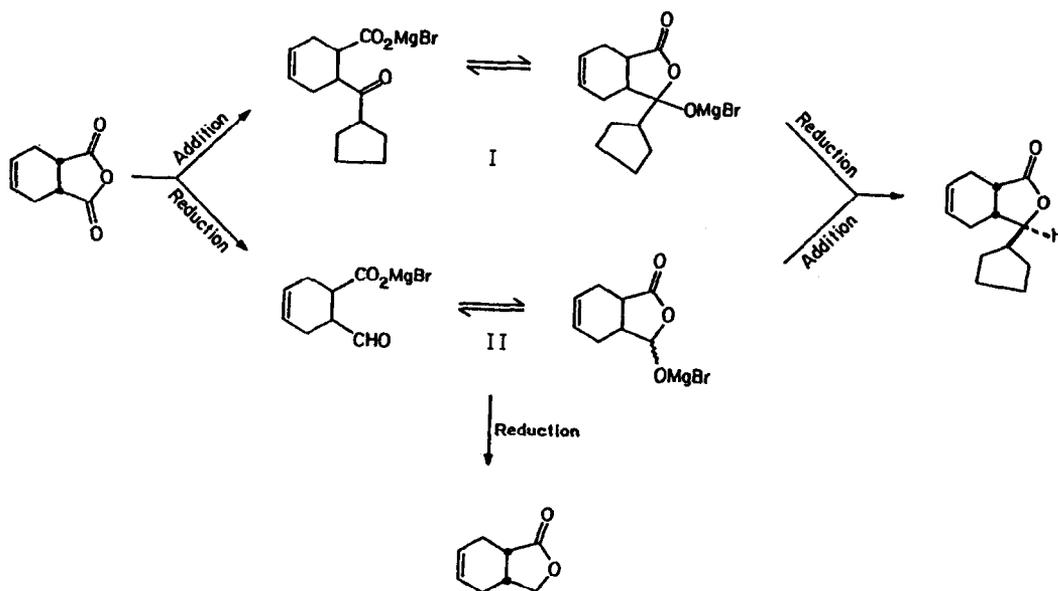


Schéma 1

1e¹⁰ (Tableau 1). Il en est de même pour les γ -cetoacides (10-15). L'isomère *trans* est formé majoritairement et constitue le seul composé après purification¹⁰.

Nous décrirons ainsi une méthode facile et stéréosélective pour l'obtention des γ -cetoacides *trans* (60-68% dans le cas du bromure d'isopropylmagnésium). Les réactions du bromure de cyclopentylmagnésium présentent aussi une certaine importance synthétique car elles conduisent à une lactone diastéréomère (*trans*).

Remerciements. Nous remercions le CNRS du Gouvernement du Canada et FCAC Ministère de l'éducation du Gouvernement du Québec pour l'aide financière.

Références et notes

1. M.S. Karasch et O. Reinmuth, "Grignard Reaction of Non-Metallic substrates". New York (1954), 846.
2. P. Canonne, G. Foscolos, H. Caron et G. Lemay, Tetrahedron, 1982, 38, 3563 et références citées.
3. J.J. Blomfield et S.L. Lee. J. Org. Chem., 1967, 32, 3919.
4. M.M. Kayser et P. Morand, Can. J. Chem., 1976, 56, 1524.
5. P. Canonne et M. Akssira, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 3453.
6. P. Canonne, D. Bélanger, G. Lemay et G. Foscolos, J. Org. Chem., 1981, 46, 3091.
7. N. Pourahmady et F.J. Eisenbraun, J. Org. Chem., 1983, 48, 3067.
8. E.J. Eisenbraun, C.F. Browne, R.L. Ivryn-Willis, D.J. McGruk, E.L. Eliel et D.L. Harris, J. Org. Chem., 1980, 45, 3811.
9. Le diastéréomère *cis* n'a pu être isolé du mélange réactionnel.
10. Tous les composés ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice et caractérisés par spectroscopie RMN ¹H et ¹³C et par analyse élémentaire.

trans (3,3a) Isopropyl-3 hexahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H)isobenzofurannone-1 5. Eb_{0,05} = 90-92°C; IR (film) 1775 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) 0.93 (3H, d, J=7Hz, CH₃), 0.98 (3H, d, J=7H, CH₃), 1.15-1.90 (9H, m, H-4, H-5, H-6, H-7 et CH(CH₃)₂), 2.17-2.44 (1H, m, H-3a), 2.52-2.78 (1H, m, H-7a), 3.66 (1H, dd, J=2Hz, J=7.5 Hz, H-3); RMN ¹³C (CDCl₃) 178.06 (C-1), 88.97 (C-3), 38.07 (C-7a), 36.49 (C-3a), 30.18 (CH(CH₃)₂), 28.19 (C-7), 22.71 et 22.31 (C-4, C-5 et C-6), 18.46 (CH₃), 18.15 (CH₃); S.M. m/e: 183 (M⁺ + 1) 182 (M⁺, 18%), 181 (23%), 139 (100%), 111 (60%), 93 (72%); Analyse: calculé pour C₁₁H₁₈O₂: C 72.48, H 9.95; trouvé: C 72.59, H 9.78.

Acide (méthyl-2 oxo-1 propyl)-2 cyclohexanecarboxylique 1 *trans* 11.

F=85°C (éther-éther de pétrole); IR (KBr) 3000, 1705 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) 1.05 (3H, d, J=7Hz, CH₃), 1.11 (3H, d, J=7Hz, CH₃), 1.44-1.98 (8H, m, H-3, H-4, H-5 et H-6), 2.61-3.11 (3H, m, H-2, H-1 et CH(CH₃)₂), 10.88 (1H, s, OH); RMN ¹³C (CDCl₃) 215.78, 180.36, 47.56, 42.80, 37.68, 26.41, 25.68, 24.29, 23.21, 19.09 et 182.29; S.M. m/e: 198 (M⁺, 14%), 155 (92%); 81 (100%); Analyse: Calculé pour C₁₁H₁₈O₃: C 66.13, H, 9.15; trouvé: C 66.30, H 9.28.

(Received in France 20 November 1984)