

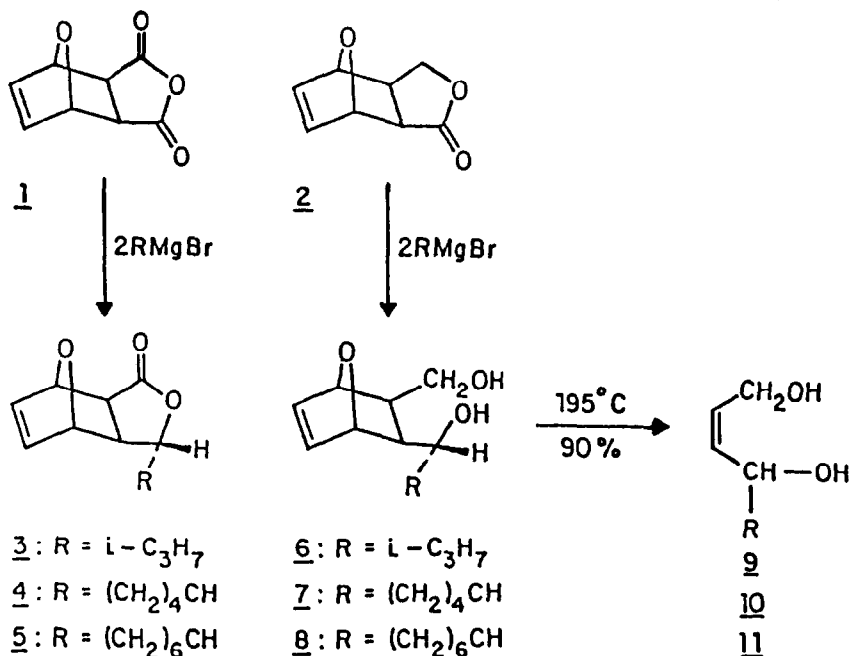
REACTIONS STEREOSELECTIVES DES ALKYL MAGNÉSIENS SECONDAIRES  
 AVEC LES ANHYDRIDES ET LACTONES RIGIDES

P. Canonne, M. Akssira et M. Kassou

Département de chimie, Université Laval  
 Québec (Québec) Canada G1K 7P4

*Abstract: High stereoselectivity was observed in the reactions of secondary alkylmagnesium compounds with bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboxylic anhydride 1 and lactone 2 leading respectively to the formation of trans diastereomeric lactones and erythro primary-secondary diols.*

La réduction des lactones en hémiacétals est une méthode simple et efficace pour la synthèse des diols<sup>1</sup> secondaires-primaires et indirectement pour celle des  $\gamma$ -lactones substituées.<sup>2</sup> Dans le but d'obtenir des  $\gamma$ -lactones et des (5H) furanones-2 nous nous sommes intéressés à utiliser la réaction des alkylmagnésiens secondaires avec les anhydrides et lactones cycliques et non-énolisables. Vu l'importance sans cesse croissante des phtalides<sup>3</sup> et des (5H) furanones-2<sup>4</sup> ainsi que des composés qui en dérivent, et étant donné le peu de renseignements dans la littérature concernant leurs réactions avec les organomagnésiens<sup>5</sup>, il nous a semblé intéressant d'entreprendre la présente étude avec les composés 1, 2, 12 et 13 (Schema 1).



En outre nous avons voulu mettre en valeur la réaction des organomagnésiens secondaires plus particulièrement dans le cas de l'anhydride 1 adduit du furanne car toute tentative de le transformer sélectivement en lactol s'est avérée inefficace<sup>6</sup>. La lactone 2 est le produit principal de cette réduction alors que l'anhydride substitué a donné le lactol correspondant avec des bons rendements<sup>7a</sup>. Par ailleurs l'hydrogénation catalytique a conduit au lactol saturé car l'hydrogénation de la double liaison semble être inévitable. Ainsi la synthèse des lactones monoalkylées repose sur l'utilisation des hémiacetals pontés.

Dans la présente communication nous démontrons que les organomagnésiens secondaires réagissent sélectivement et stéréosélectivement avec l'anhydride bicyclo[2.2.1]heptène-5 dicarboxylique-2,3 1 et conduisent en une seule étape et avec des bons rendements aux lactones diastéréomères (3-5)a. (tableau 1).

Tableau 1: Réduction stéréosélective des composés 1 et 2

RMgBr	Anhydride <u>1</u>				Lactone <u>2</u>	
	Produit d'addition-réduction	Rdt* (%)	a** (%)	b*** (%)	Produit d'addition-réduction	Rdt* (%)
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> MgBr	<u>3</u>	79	95	5	<u>6</u>	72
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CHMgBr	<u>4</u>	85	80	20	<u>7</u>	75
(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CHMgBr	<u>5</u>	85	85	25	<u>8</u>	77

\* Les rendements sont évalués à partir des produits isolés par chromatographie

\*\* a: Lactone diastéréoisomère *trans* (% ratio)

\*\*\* b: Lactone diastéréoisomère *cis* (% ratio).

L'introduction du groupe R secondaire s'effectue principalement du même côté que les hydrogènes de la jonction des cycles<sup>9</sup>.

Les diols obtenus par l'action de ces mêmes organomagnésiens sur la lactone 2 sont constitués aussi d'un diastéréomère. L'introduction du groupe alkyle se fait avec une très grande stéréosélectivité<sup>10</sup>.

La thermolyse des diols 6, 7 et 8 a donné les diols correspondants de configuration *cis* 9 à 11.

La stéréosélectivité marquée obtenue dans ces réactions nous permet de faire l'hypothèse générale que les composés adduits du furanne subissent une réaction de réduction plutôt qu'une réaction d'énolisation.

Ces résultats inattendus concernant la formation sélective des diols primaires-secondaires à partir de la lactone 2 nous ont incités à étendre notre étude au phthalide 12 et à

l'anhydride phtalique 13 afin de fournir une voie de synthèse de dihydro isobenzofurannes substitués et de phtalides (schéma 2).

L'action des organomagnésiens secondaires sur le phtalide 12 a montré aussi une très grande sélectivité en ne fournissant que les diols primaires-secondaires correspondants 14 à 16 alors que l'anhydride 13 donne un mélange des lactones alkylées 17 à 19 et dialkylées 20 à 22 (Tableau 2).

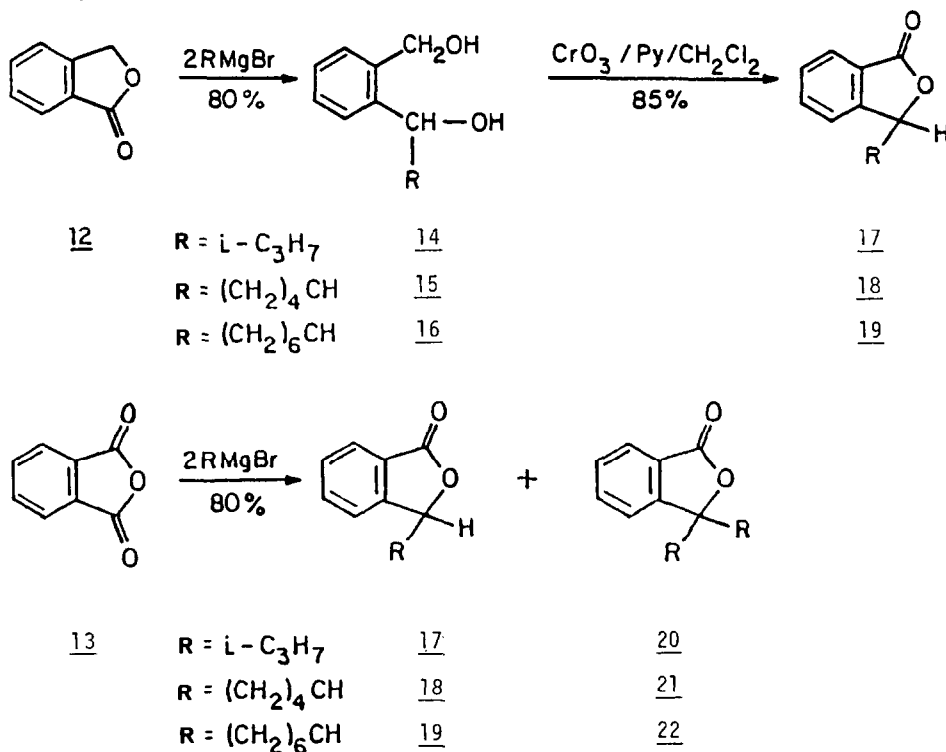


Tableau 2: Etude comparative de la réaction de réduction du phtalide 12 et de l'anhydride phtalique 13 avec les organomagnésiens secondaires

RMgBr	Phtalide <u>12</u>		Anhydride phtalique <u>13</u>			
	Produit d'addition-réduction	Rdt* (%)	Produit d'addition-réduction	Rdt* (R)	Produit d'addition-addition	Rdt* (%)
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> MgBr	<u>14</u>	78	<u>17</u>	20	<u>20</u>	57
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CHMgBr	<u>15</u>	88	<u>18</u>	45	<u>21</u>	27
(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CHMgBr	<u>16</u>	85	<u>19</u>	43	<u>22</u>	30

\* Les rendements sont évalués à partir des produits isolés après chromatographie sur colonne.

Les rendements élevés en produits de réduction (formés à partir de la lactone 12) comparés à ceux formés dans le cas de l'anhydride 13 indiquent que la fonction alcoolate primaire en position *ortho* influence la sélectivité et favorise la réaction de réduction du groupe carbo-

carbonyle cétonique que ne le fait le groupe carboxylate.

Cette sélectivité accrue des réactions des organomagnésiens secondaires dans leurs réactions avec les lactones rigides non énolisables fournit une voie de synthèse des diols primaires-secondaires à hauts rendements.

Remerciements. Nous remercions le CRSNG du gouvernement du Canada et FCAR du gouvernement du Québec pour l'aide financière obtenue sous forme d'octrois de recherche.

#### Références et notes.

1. N. Cohen, B.L. Banner, J.F. Blount, M. Tsai et G. Saucy, *J. Org. Chem.* **38**, 3229 (1973).
2. a) J.C. Grandguillot et F. Rouessac, *Synthesis*, 607 (1979).  
b) P. Canonne, D. Bélanger, G. Lemay et G. Foscolos, *J. Org. Chem.*, **46**, 3091 (1981).
3. a) A.I. Meyers, D.L. Temple, D. Haidukewych et E.D. Mihlich, *J. Org. Chem.* **39**, 2787 (1974).  
b) V. Snieckus, *Heterocycles*, **14**, 1649 (1980).
4. Y.S. Rao, *Chem. Rev.*, **76**, 625 (1976).
5. M.S. Karash et O. Reinmuth "Grignard Reactions of Non-Metallic Substances", New York, p. 147 (1954).
6. Plusieurs essais ont été effectués en faisant varier les agents réducteurs, la température et la durée de la réaction. La réaction a fourni un mélange composé de lactone 2 et de diacide qui provient de l'ouverture de l'anhydride 1.
7. a) D. Gravel, R. Deziel, F. Brisse et L. Hechler, *Can. J. Chem.*, **59**, 2997 (1981).  
b) T.A. Eggelte, H. Dekoning et H.D. Huisman, *Tetrahedron*, **29**, 2447 (1974).
8. J.C. Grandguillot et F. Rouessac, *Bull. soc. chim. Fr.* 325 (1979).
9. Après chromatographie sur colonne de gel de silice nous n'avons pu isoler les lactones *cis* (3 à 5) que dans le cas de la réaction avec les bromures de cycloheptyl- et cyclopentylmagnésium. La détermination de la structure de chaque lactone diastéréoisomère a été basée sur le déplacement chimique et la constante de couplage du proton.
10. La chromatographie sur colonne de gel de silice du mélange réactionnel n'a donné qu'un diol diastéréoisomère. Après oxydation par le réactif de Jones, seules les lactones *trans* ont été obtenus (3-5).
11. *cis*(hydroxy-1 méthyl-2 propyl)-2 hydroxyméthyl-3 oxa-7 bicyclo[2.2.1]heptène-5 (6)

Purifié par chromatographie éclair en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle: éther de pétrole (60:40); Rdt = 70% F = 79°C (éther-éther de pétrole), IR (CHCl<sub>3</sub>) 3370, 1010 cm<sup>-1</sup>, RMN <sup>1</sup>H (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (3H, d, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>) 1,06 (3H, d, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,73-2,13 (3H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, H-2 et H-3), 3,66-3,96 (3H, m, CHOH et CH<sub>2</sub>OH), 4,39 (2H, s, OH), 4,70 (1H, s, H-4), 4,82 (1H, s, H-1), 6,44 (2H, s, H-5 et H-6); RMN <sup>13</sup>C (20.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136,46, 135,95 (C-5 et C-6), 82,24 (C-1), 80,70 (C-4), 74,30 (CHOH) 63,73 (CH<sub>2</sub>OH), 45,44 (C-2), 43,17 (C-3) 32,24 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20,34 (CH<sub>3</sub>), 14,19 (CH<sub>3</sub>), Ana1. calc. pour C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: C 66,63; H 9,15. tr.: C 66,78; H 8,96.

Méthyl-5 hexène-3 diol-1,4. (9). Ce diol est obtenu par une simple thermolyse du composé 3 en chauffant à 195°C. Rdt = 90%; Eb = 160°C (20 mmHg); IR (film) 3375, 1635, 1015 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (3H, d, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.91 (3H, d, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,71 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.91 (2H, s, OH) 3.95-4.38 (3H, m, CH<sub>2</sub>-OH CHOH), 5.45-5.90 (2H, m H-2 et H-3); S.M. m/e: 112 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, 13%), 69 (100%); Ana1. calc. pour C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C 64.58; H 10.84, tr.: C 64.73; H 11.02.

(Received in France 4 June 1985)