

SYNTHESES STEREOSELECTIVES DES CETOACIDES BICYCLIQUES PONTES

P. Canonne, M. Kassou et M. Akssira

Département de chimie, Faculté des sciences et de génie
Université Laval, Québec (Québec) Canada G1K 7P4

Abstract: Reactions of bridged dicarboxylic anhydrides with secondary alkylmagnesium bromides in diethylether give the corresponding *trans* ketoacids whereas with primary alkylmagnesium bromides in benzenetriethylamine give the corresponding *cis* ketoacids.

Nous avons démontré précédemment que la réaction des alkylmagnésiens secondaires avec l'anhydride et la lactone pontés adduits du furanne, conduisent respectivement par un processus d'addition-réduction à la formation des lactones et diols monalkylés.¹ L'introduction du groupe alkyle secondaire se fait avec des bons rendements et de façon stéréosélective. Seule, la lactone diastéréoisomère *trans* est obtenue lorsque l'organomagnésien secondaire est le bromure de l'isopropylmagnésium (95%). Cette réaction de réduction sélective semble être due principalement à la structure du système bicyclique ponté oxygéné plutôt qu'à la structure des organomagnésiens secondaires. De plus, les rendements en réduction sont de 79 à 85% dans le cas de la formation des diols. Lors des réactions de l'isopropylmagnésium avec l'anhydride et la lactone pontés, la réaction de réduction est aussi favorisée: on obtient respectivement la lactone (79%) et le diol (72%).

Vu l'importance de ces substrats dans les réactions d'hydrolyse énantiosélective des esters², il nous a semblé intéressant d'entreprendre la présente étude sur les anhydrides pontés *exo* (1a) et *endo* (1b, 1c) adduits du cyclopentadiène afin d'examiner la stéréosélectivité de leurs réactions avec ces mêmes organomagnésiens et vérifier si le processus de diaddition est aussi peu favorisé. Pour ce faire nous avons utilisé les alkylmagnésiens secondaires, en l'occurrence les bromures disopropyl-, de secbutyl- et de cyclopentylmagnésium avec l'anhydride *exo* (1a). (Tableau 1). Nous avons trouvé de faibles quantités de lactones mono- et dialkylées dans les mélanges réactionnels. Le produit principal de cette réaction est le cétoacide de configuration *trans*³ (2-4) formé par un processus d'addition-énolisation. Signalons que dans des réactions précédentes les alkylmagnésiens primaires ont conduit aux lacto-

nes dialkylées avec des bons rendements⁴ et qu'aucun cétoacide *cis* ou *trans* n'a été formé dans le mélange réactionnel. Nous supposons que la stéréosélectivité observée lors de la présente étude est due à la réaction d'énolisation du céto-carboxylate intermédiaire et peut-être attribuée à la protonation préférentielle du côté *exo*^{5,6}.

Afin d'obtenir l'isomère *cis* et rendre cette méthode de synthèse de cétoacide plus générale, nous avons utilisé les alkylmagnésiens primaires et benzyliques préparés dans les solvants hydrocarbonés⁷. Nous avons obtenu des lactones dialkylées (~ 30%) et les cétoacides de configuration⁸ *cis* (5-8 54-68%).

Ce remarquable effet de solvant peut-être dû à la structure de l'organomagnésien qui conduit à une réduction des vitesses des réactions compétitives de réduction et d'énolisation ou encore à la différence de solubilité⁹ du substrat et du réactif.

L'obtention des cétoacides diastéréomères *cis* dans le solvant hydrocarboné nous permet de faire l'hypothèse générale que le changement de solvant conduit à la formation prépondérante de diastéréomère minoritaire formé dans le solvant étheré et permet de conserver la géométrie initiale du système bicyclique ponté.

Pour vérifier cette hypothèse nous avons aussi étudié l'anhydride *endo*. La réaction des organomagnésiens secondaires préparés dans l'éther sur l'anhydride *endo* (1b) a conduit à un mélange¹⁰ de deux diastéréomères *trans* (9-11) et *cis* (12-14) (tableau 2). L'utilisation des alkylmagnésiens primaires et benzyliques avec l'anhydride 1b et 1c dans le benzène n'a conduit qu'à la formation prépondérante de l'isomère *cis* (15-17) et (18-19) respectivement (tableau 3). L'isomère *trans* ne semble pas avoir été formé en quantité appréciable. De même les lactones monoalkylées ne sont pas formées seulement les lactones dialkylées ont été observées. Ainsi nous constatons que les anhydrides adduits du cyclopentadiène montrent un comportement distinct de celui de l'anhydride adduit du furanne.

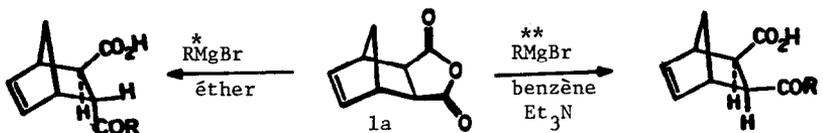
De l'ensemble de ces résultats il ressort que la réaction des organomagnésiens secondaires sur les anhydrides pontés constitue une voie rapide, facile et peu coûteuse pour la préparation stéréosélective des cétoacides de configuration *cis* ou *trans*.

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

Références et notes.

1. P. Canonne, H. Akssira et M. Kassou, *Tetrahedron Lett.*, 26, 4719 (1985).
2. R. Bloch, E. Guibe-Jampel et C. Girard, *Tetrahedron Lett.*, 26, 4087 (1985).
3. La chromatographie sur colonne de gel de silice n'a donné qu'un cétoacide diastéréomère.

Tableau 1: Effet du solvant sur la diastéréosélectivité de la formation des cétoacides à partir de l'anhydride exo bicyclo[2.2.1]heptène-5 dicarboxylique-2,3.

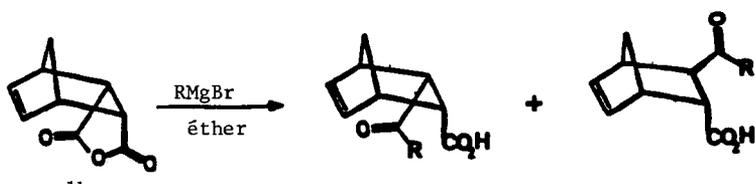


<u>cétoacide</u> (<i>trans</i>)	R	Rdt (%)	<u>cétoacide</u> (<i>cis</i>)	R	Rdt (%)
<u>2</u>	isopropyle	80	<u>5</u>	éthyle	59
<u>3</u>	secbutyle	81	<u>6</u>	n-propyle	60
<u>4</u>	cyclopentyle	71	<u>7</u>	n-butyle	54
			<u>8</u>	benzyle	68

* Les lactones mono- et dialkylées présentent 9 et 18%

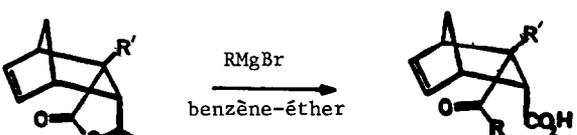
** Les lactones disubstituées présentent ~ 30% du mélange réactionnel. Les lactones monoalkylées ne sont pas formées.

Tableau 2: Réaction des alkylmagnésiens secondaires sur l'anhydride *endo* bicyclo[2.2.1]heptène-5 dicarboxylique-2,3 dans l'éther.



<u>cétoacide</u> (<i>cis</i>)	R	Rdt (%)	<u>Cétoacide</u> (<i>trans</i>)	Rdt (%)
<u>9</u>	isopropyle	50	<u>12</u>	50
<u>10</u>	secbutyle	50	<u>13</u>	50
<u>11</u>	cyclopentyle	50	<u>14</u>	50

Tableau 3: Réaction des alkylmagnésiens primaires et benzyliques sur les anhydrides 1b et 1c dans le mélange benzène-triéthylamine.



<u>1b</u>	R'	<u>Cétoacide</u> (<i>cis</i>)	R	Rdt (%)
	R' = H	<u>15</u>	n-propyle	63
		<u>16</u>	n-butyle	55
		<u>17</u>	benzyle	69
<u>1c</u>	R' = CH ₃	<u>18</u>	n-butyle	58
		<u>19</u>	benzyle	63

La détermination de la structure de cet isomère a été basée sur les déplacements chimiques de ^1H et ^{13}C (voir 10).

4. P. Canonne, M. Akssira et G. Fytas, *Tetrahedron*, **40**, 1809 (1984).
5. T.A. Eggelte, H. De Koning et H.D. Huisman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 980 (1978).
6. N.H. Werstuik, R. Taillefer et S. Benarjee, *Can. J. Chem.*, **56**, 1140 (1978).
7. a) P. Canonne, G. Foscolos, H. Caron et G. Lemay, *Tetrahedron*, **24**, 3563 (1982).
b) G. Cahiez, G. Friour, J.F. Normant, *Syn. Comm.*, **9**(7), 639 (1979).
8. Exo Carboxy-2 exo (oxo-1 butyl)-3 bicyclo[2.2.1]heptène-5 (6). IR ν_{max} (CCl_4): 1765 (Lactone); 1705 (cétone et acide) cm^{-1} , RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.21 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.28 (2H, m, H_7), 2.50 (2H t, $J=5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C}$) 2.89 (1H, m, OH forme fermée); 3.0 (2H, m, H_4 et H_1); 3.36 (2H, m, H_2 et H_3) 6.23 (2H, m, H_5 et H_6); 8.6 (1H, m, protons acide). RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ : 213.09 (cétone), 180.80 (acide), 174.32 (lactone) 137.43 (C-6), 134.19 (C-5), 54.29-55.17 (C-3); 48.32-47.98 (C-2); 47.71 (C-7), 45.8-45.3 (C-4), 43.15 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 25.39 (CH_2CH_3); 11.54 (CH_3).
9. J. Berlan, J. Besace, E. Stephan, P. Cresson, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5765 (1985).
10. Exo Carboxy-2 endo (méthyl-2 oxo-1 butyl)-3 bicyclo[2.2.1]heptène-5 (3) F. 111-113°C (éther-éther de pétrole), flocons blancs. IR: ν_{max} (CCl_4); 1702 (acide et cétone) cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.87 (3H, m, CH_3) 1.06 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 1.60 (4H, m, H_7 et CH_2CH_3); 2.80 (1H, dd, $J_{1,2}=1\text{Hz}$, $J_{2,3}=4.5\text{ Hz}$ H_2): 3.17 (1H, m, H_4); 3.26 (1H, m, H_1), 3.51 (1H, dd, $J_{2,3}=4.5\text{ Hz}$, $J_{3,4}\text{ 4Hz}$, H_3) 5.82 (1H, dd, $J_{4,5}=3\text{Hz}$, $J_{5,6}=6\text{Hz}$, H_5), 6.17 (1H, dd, $J_{6,5}=6\text{Hz}$, $J_{6,1}=3\text{Hz}$ H_6) 10.22 (1H, m, protons acide). RMN ^{13}C : (CDCl_3) δ 212.92 et 212.77 (cétone), 180.80 (acide), 137.41 (C-6), 134.19 (C-5), 55.17 et 54.29 (C-3), 48.29 et 47.56 (C-2) 47.78 (C-7) 47.06 et 45.29 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_3$), 45.80 (C-1), 45.80 et 45.30 (C-4) 26.92 et 25.39 (CH_2), 17.04 et 15.51 (CH_3), 11.85 et 11.48 (CH_3).

(Received in France 5 February 1986)