

SYNTHESE SELECTIVE D'ACIDES GLUTARIQUES A PARTIR D'OLEFINES

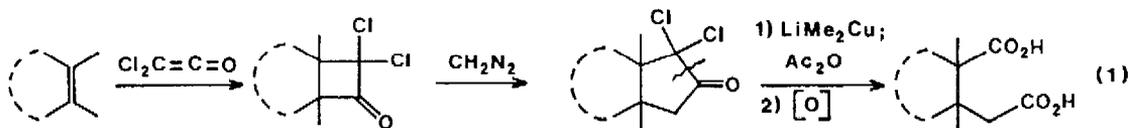
Jean-Pierre DEPRES et Andrew E. GREENE

Université Joseph Fourier de Grenoble, Laboratoire d'Etudes  
Dynamiques et Structurales de la Sélectivité (LEDSS III)  
Bât. 301 - Chimie Recherche, BP 53X  
38041 Grenoble Cedex FRANCE

**Abstract:** Six representative glutaric acids have been regio- and stereoselectively prepared from the corresponding olefins in 49 to 65 % overall yields.  $\alpha, \alpha$ -Dichlorocyclopentanones, readily available from the olefins by three-carbon annelation, are transformed via chloro enol acetates to the glutaric acids.

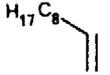
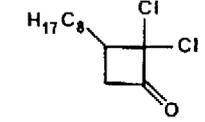
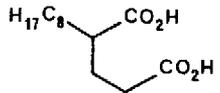
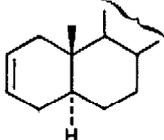
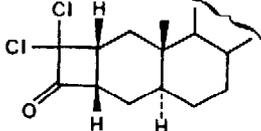
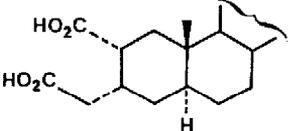
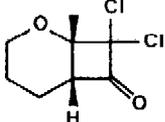
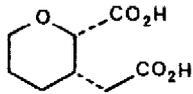
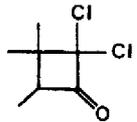
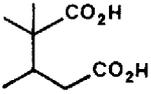
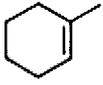
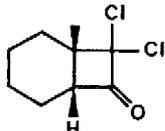
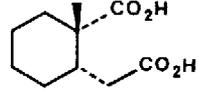
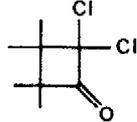
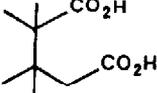
En dehors de l'addition de Michael d'énolates d'esters à des esters  $\alpha, \beta$ -insaturés<sup>1</sup>, les méthodes couramment disponibles pour la préparation de façon sélective d'acides glutariques substitués sont très limitées.

Les  $\alpha, \alpha$ -dichlorocyclopentanones, obtenues directement et efficacement à partir des  $\alpha, \alpha$ -dichlorocyclobutanones (cycloadduits dichlorocétène-oléfines<sup>2</sup>) par traitement avec le diazométhane<sup>3a, b</sup>, se sont avérées, pendant ces dernières années, être des intermédiaires synthétiques hautement polyvalents<sup>3c</sup>. Récemment nous avons décrit un accès aux acides succiniques<sup>4</sup> via les  $\alpha, \alpha$ -dichlorocyclobutanones ; dans cette note nous décrivons une préparation générale, efficace et sélective d'acides glutariques à partir des  $\alpha, \alpha$ -dichlorocyclopentanones (éq. 1).



Les  $\alpha, \alpha$ -dichlorocyclopentanones, comme leurs homologues à quatre chaînons<sup>4, 5</sup>, sont transformées quasi-quantitativement en chloro acétates d'énols correspondants par traitement avec le lithium diméthylcuivre ( $\rightarrow$  chloro énolates) puis l'anhydride acétique. La coupure oxydative de ces chloro acétates d'énols par le système chlorure de ruthénium—périodate de sodium<sup>6</sup> ou par ozonolyse donne les acides glutariques correspondants avec des rendements généralement élevés. Des exemples de la transformation d'oléfines en acides glutariques sont donnés dans le tableau ; les rendements globaux varient de 49 à 65%.

Tableau . Synthèse d'Acides Glutariques

oléfine	Dichloro- cyclobutanone	Rdt. <sup>a</sup>	Acide Glutarique	Rdt.
 <u>1a</u>	 <u>2a</u>	88 % <sup>b</sup>	 <u>3a</u>	62 % <sup>c</sup>
 <u>1b</u>	 <u>2b</u>	d	 <u>3b</u>	52 % <sup>e,f</sup>
 <u>1c</u>	 <u>2c</u>	71 % <sup>g</sup>	 <u>3c</u>	75 % <sup>h</sup>
 <u>1d</u>	 <u>2d</u>	87 % <sup>i</sup>	 <u>2b</u>	75 % <sup>j</sup>
 <u>1e</u>	 <u>2e</u>	83 % <sup>k</sup>	 <u>3e</u>	68 % <sup>l</sup>
 <u>1f</u>	 <u>2f</u>	61 % <sup>k</sup>	 <u>3f</u>	80 % <sup>m</sup>

<sup>a</sup>Rendement du produit distillé basé sur l'oléfine (2a,e) ou le réactif (2c,d,f). <sup>b</sup>Référence 3a. <sup>c</sup>F=47 °C (litt. F=48 °C<sup>7a</sup>, F=50,5 °C<sup>7b</sup>). <sup>d</sup>Référence 2b. Le produit brut a été utilisé dans l'étape suivante. <sup>e</sup>F=250-251 °C. Rendement établi sur 1b. <sup>f</sup>Référence 2a. <sup>g</sup>F=139-140 °C. <sup>h</sup>Référence 2d. <sup>i</sup>F=98-99 °C (litt. <sup>8a</sup>F=112-113 °C). <sup>j</sup>Référence 2c,d. <sup>k</sup>F=165-166 °C (litt. <sup>10</sup>F=165-165,5 °C). <sup>l</sup>F=145-145,5 °C (litt. <sup>10</sup>F=144 °C). <sup>m</sup>

La généralité et la grande souplesse de cette approche, permettant d'obtenir sélectivement des acides glutariques mono-, di-, tri- et tétrasubstitués à partir d'oléfinés, devrait en faire une des méthodes de choix pour la préparation de ce type de composés.

**Procédé Général :** A une solution de 5 mmol de la dichlorocyclobutanone 2 dans 5 mL d'éther, on ajoute 40 mL d'une solution étherée de diazométhane (0,5 M) et 2 mL de méthanol. Après disparition du produit de départ (0,5-3,5 h)<sup>11</sup> on ajoute quelques gouttes d'acide acétique et on élimine le solvant. La dichlorocyclopentanone obtenue (IR 1770  $\text{cm}^{-1}$ ), dissoute dans 10 mL de THF anhydre, est additionnée en 2 min à une solution de 10 mmol de lithium diméthylcuivre dans un mélange éther-THF (à partir de 1,90 g de CuI dans 20 mL de THF anhydre et de 10 mL d'une solution étherée de métyllithium 2 M à 0 °C) maintenue à -50 °C. Après 30 min à -50 °C, on additionne 5,0 mL (53 mmol) d'anhydride acétique et on laisse remonter la température. Après agitation pendant 1,5 h à température ambiante, le mélange est traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et d'ammoniaque à 10 % et le produit est isolé avec l'hexane. L'acétate d'énol brut obtenu (IR 1770, 1680  $\text{cm}^{-1}$ ), dissous dans 35 mL d'acéto-nitrile-tétrachlorure de carbone-eau (10:10:15) est traité par 3,2 g (15 mmol) de périodate de sodium et 25 mg d'hydrate de chlorure de ruthénium<sup>6,12</sup>. Après agitation vigoureuse pendant 12 h, le mélange est traité avec 24 mL de soude aqueuse à 10 % puis agité encore pendant 3 h pour hydrolyser l'anhydride présent. Le mélange est extrait à l'éther et la phase aqueuse, acidifiée avec précaution à pH 2-3 par une solution d'acide chlorhydrique à 10 %, est extraite à l'éther ou l'acétate d'éthyle (2 x 120 mL). Après lavage de la phase organique (thiosulfate de sodium aqueux à 2 % puis chlorure de sodium saturé aqueux) et séchage sur sulfate de sodium, le solvant est éliminé pour donner le diacide, qui généralement cristallise après stockage au réfrigérateur. Tous les diacides ont donné des spectres (IR, RMN, SM) compatibles avec leurs structures et des microanalyses satisfaisantes.

**Remerciements :** Nous remercions le Pr. J. Lhomme et le Dr. J.L. Luche pour leur intérêt à ce travail et le CNRS (UA 332) pour son aide financière.

#### Références et Notes

1. Yamaguchi, M. ; Tsukamoto, M. ; Hirao, I. Chem. Lett. 1984, 375-376 ; Yamaguchi, M. ; Tsukamoto, M. ; Tanaka, S. ; Hirao, I. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 5661-5664 et références citées.
2. (a) Chosez, L. ; Montaigne, R. ; Roussel, A. ; Vanlierde, H. ; Mollet, P. Tetrahedron 1971, 27, 615-633. (b) Fletcher, V.R. ; Hassner, A. Tetrahedron Lett. 1970, 13, 1071-1074. Cragg, G.M.L. J. Chem. Soc. C. 1970, 1829-1832. (c) Krepski, L.R. ; Hassner, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2879-2882. (d) Bak, D.A. ; Brady, W.T. ibid. 1979, 44, 107-110. (e) Brady, W.T. Tetrahedron 1981, 37, 2949-2966 et références citées.

3. (a) Greene, A.E. ; Deprés, J.P. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 4003-4005. (b) Deprés, J.P. ; Greene, A.E. J. Org. Chem. **1980**, 45, 2036-2037. (c) Greene, A.E. ; Luche, M.J. ; Deprés, J.P. J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 2435-2439 ; Greene, A.E. ; Lansard, J.P. ; Luche, J.L. ; Petrier, C. J. Org. Chem. **1983**, 48, 4763-4767 ; ibid. **1984**, 49, 931-932. Voir aussi : Paquette, L.A. ; Annis, G. D. J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 7358-7363. Mehta, G. ; Rao, K.S., Tetrahedron Lett. **1984**, 25, 1839-1842, 3481-3482 ; J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 8015-8021.
4. Deprés, J.P. ; Coelho, F. ; Greene, A.E. J. Org. Chem. **1985**, 50, 1972-1973.
5. Deprés, J.P. ; Navarro, B. ; Greene, A.E. Tetrahedron **1989**, 45, 2989-2998.
6. (a) Carlsen, P.H.J. ; Katsuki, T. ; Martin, V.S. ; Sharpless, K.B. J. Org. Chem. **1981**, 46, 3936-3938. (b) Deprés, J.P. ; Greene, A.E. Org. Synth., sous presse.
7. (a) Kögl, F. ; Erxleben, H. ; Michaelis, R. ; Visser, H.S. Z. Physiol. Chem. **1935**, 235, 181-200 ; Chem. Abstr. **1935**, 29, 7997. (b) Roberts, J.C. ; Shaw, B. J. Chem. Soc. **1950**, 2842-2845.
8. (a) Perkin, W.H. ; Thorpe, J.F. J. Chem. Soc. **1897**, 71, 1187. (b) Anhydride F=38 °C (litt.<sup>8a</sup> F=39 °C). Monoanilide F=158 °C (litt.<sup>8a</sup> F=155 °C).
9. Singh, G. J. Am. Chem. Soc. **1956**, 78, 6109-6115.
10. Kolobielski, M. ; Wiemann, J. C.R. Acad. Sci., Ser. B **1951**, 233, 691-692.
11. Suivant le degré de substitution de la dichlorocyclobutanone ; 3,5 h pour la dichloro-2,2 tétraméthyl-3,3,4,4 cyclobutanone.
12. La coupure oxydative de l'acétate d'énol (5 mmol) peut être faite également par ozonolyse à -78 °C dans 30 mL de mélange dichlorométhane-méthanol (7:3) suivie d'un traitement à -78 °C par 3 mL de diméthylsulfure, puis agitation à température ambiante pendant 6 h. Après élimination des solvants, le résidu est redissous dans 25 mL de méthanol et 15 mL de soude aqueuse 3 M, puis le mélange est agité pendant 3 h pour hydrolyser l'anhydride formé. Le diacide est ensuite isolé comme indiqué dans le procédé général.

(Received in France 3 October 1989)