

# CONDENSATIONS EN MILIEU APROTIQUE D'ENOLATES DE CETONES SUR LE CHLORO-1 CYCLOHEPTENE EN PRESENCE DE BASES—II

## SYNTHESE DE BICYCLO[5.2.0]NONENE-1 OLS-8

J. J. BRUNET, B. FIXARI et P. CAUBERE\*

Laboratoire de Chimie Organique I, Université de Nancy I, Case Officielle n° 140, 54037 Nancy Cédex, France

(Received in France 14 November 1973; Received in the UK for publication 5 December 1973)

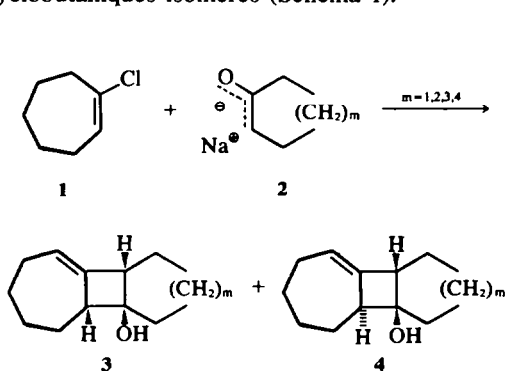
**Résumé**—La condensation en milieu aprotique des énolates de la diisopropyl et de la méthyl phényl cétone sur le chloro-1 cycloheptène, conduit essentiellement à des bicyclo [5.2.0] nonène-1 ols-8. L'orientation de ces réactions en fonction du solvant est étudiée et le mécanisme de ces réactions est discuté.

**Abstract**—Condensation in aprotic media of enolates of diisopropyl and methyl phenyl ketones with 1-chlorocycloheptene leads mainly to bicyclo [5.2.0] 1-nonene 8-ols. Solvent effects are studied and the reaction mechanism is discussed.

Nous avons précédemment montré<sup>1</sup> que la condensation, en présence de bases, d'énolates de cétones alicycliques sur le chloro-1 cycloheptène conduit, dans certaines conditions, à des alcools alkylidène-cyclobutaniques isomères (Schéma 1).

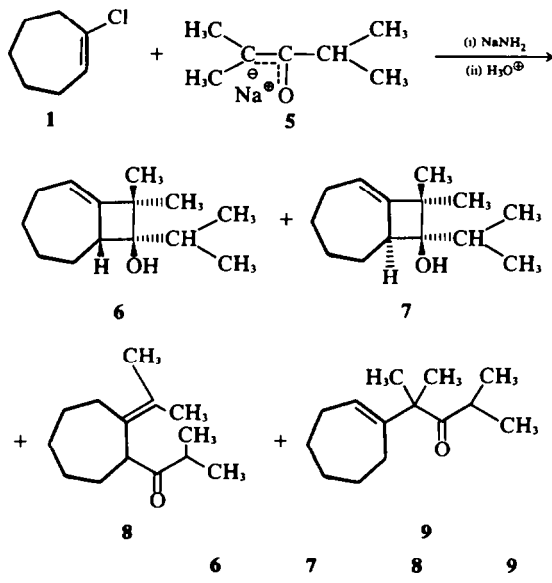
Condensation de l'énolate de la diisopropylcétone sur le chloro-1 cycloheptène

Le Schéma 2 résume les principaux résultats obtenus:



SCHEMA 1

Les condensations d'énolates de cétones alicycliques sur le chloro-1 cyclohexène conduisent uniquement<sup>2</sup> aux alcools alkylidène-cyclobutaniques possédant la configuration de 3 et d'une manière générale, les alcoolates tricycliques ainsi obtenus sont beaucoup moins stables que ceux de la série cyclohepténique. Dans cette dernière série, nous avons maintenant étudié l'action des énolates d'une cétone aliphatique et d'une cétone aromatique dont les produits de condensation sur le chloro-1 cyclohexène sont bien connus, la diisopropylcétone et la méthyl phénylcétone.<sup>3,4</sup>



	6	7	8	9
THF <sup>a</sup> ou DME <sup>b</sup>	0-20%	95-75%	trace	trace
HMPT <sup>c</sup>	0%	50%	30%	20%

\*Rdt = 42%, <sup>b</sup>Rdt = 42%, <sup>c</sup>Rdt = 50%.

SCHEMA 2

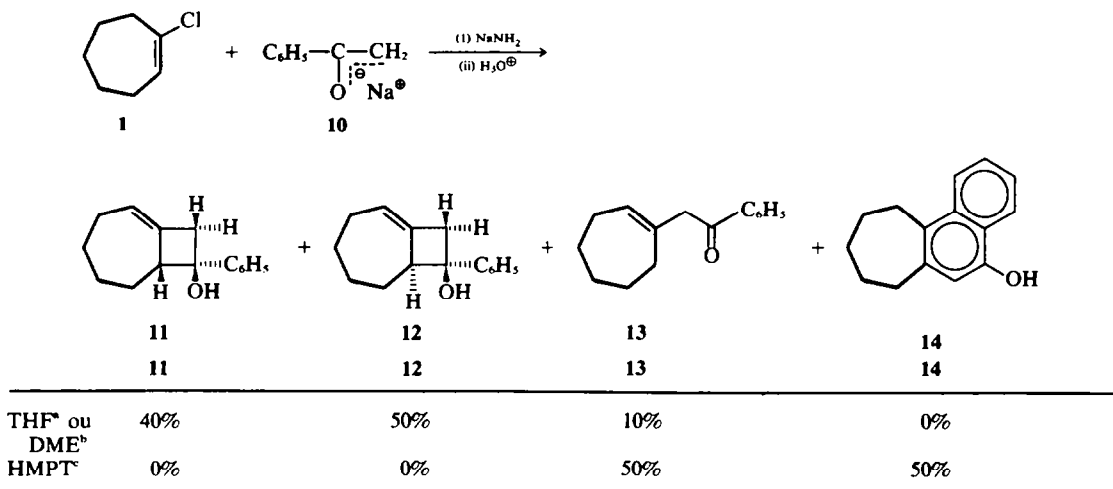
Les pourcentages relatifs des différents constituants étant fonction, pour un solvant donné, du temps réactionnel et de la température, nous n'avons indiqué, dans le Schéma 2, que les valeurs limites. Les détails sont rapportés dans la partie expérimentale.

On constate en particulier qu'une élévation de température, ou une augmentation du temps réactionnel provoque la disparition de 6 au profit de 7. Contrairement au cas des cétones alicycliques,<sup>1</sup> c'est ici l'alcool le plus stable qui est obtenu de façon prépondérante. Comme en série cyclohexénique,<sup>3</sup> il semble que dans le cas de la diisopropylcétone, les configurations "trans" des alcoolates bicycliques soient favorisées.

En milieu aprotique dipolaire, nous observons, une nouvelle fois,<sup>2,4</sup> une destabilisation des alcoolates bicycliques intermédiaires avec pour conséquence la formation des cétones d'ouverture 8 et 9.

#### Condensation de l'énolate de la méthylcyclohexénone sur le chloro-1 cycloheptène

Le Schéma 3 résume les principaux résultats obtenus:



<sup>a</sup>Rdt = 44%, <sup>b</sup>Rdt = 20%, <sup>c</sup>Rdt = 20%.

SCHEMA 3

Les condensations de 10 sur le chloro-1 cyclohexène n'ont jamais permis d'isoler d'alcools du type 11 et 12.<sup>4</sup> Par contre, un naphthol analogue à 14 a été obtenu et nous avons proposé pour sa formation, un mécanisme s'appliquant également ici.

Le HMPT, comme dans le cas général, destabilise les alcoolates correspondant à 11 et 12. Ces alcoolates sont moins stables que ceux formés à partir de la diisopropylcétone. Ces observations confirment donc les résultats obtenus avec le chloro-1

cyclohexène qui montrent que les alcoolates du type A sont plus stables si R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont des groupes alkyles.<sup>2,4</sup>

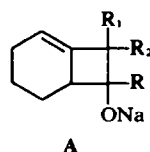
#### Identification et caractéristiques des bicyclo [5.2.0] nonène-1 ols-8

Tous les alcools préparés dans ce travail possèdent, dans leur squelette carboné, le motif méthylènegcyclobutane: en infra rouge, ils présentent une bande ν (C=C) dont la fréquence (1700 cm<sup>-1</sup>) est caractéristique,<sup>1</sup> et les spectres de RMN de <sup>13</sup>C (Tableau 1) présentent les bandes caractéristiques de ce motif.<sup>1</sup>

Les configurations de ces alcools ont été déterminées par l'étude des spectres RMN du proton en présence du complexe Eu (DPM).<sup>1,4</sup>

#### Mécanisme des condensations d'énolates de cétone sur le chloro-1 cycloheptène

Comme dans le cas du chloro-1 cyclohexène,<sup>2,4</sup> il apparaît à la vue de l'ensemble de nos résultats, que les énolates de cétones se condensent sur le cycloalcadiène-1,2. Cet intermédiaire peut être formé soit directement par élimination, soit par isomérisation du cycloheptyne, soit simultanément



par les deux voies. Dans l'état actuel de nos recherches, nous ne pouvons trancher sur ce point.

Toutefois, trois questions se posent: (a) Le mécanisme d'attaque de l'énolate est-il, ou non, un

Tableau 1. Spectres RMN de  $^{13}\text{C}$  des bicyclo[5.2.0]nonène-1 ols-8 effectués en découplage total  $^{13}\text{C}-\text{H}^1$ 

Carbone <sup>2</sup>						
alcool	b	a	d	c	e	
6	154.91	119.5	81.56	56.67	48.22	
7	153.5	118.16	80.46	51.28	47.90	

Carbone <sup>2</sup>						
alcool	b	a	d	c	e	
11	137.25	126.73	75.12	58.75	45.03	
12	140.5	126.86	74.86	55.95	44.0	

<sup>1</sup>Seuls les signaux des carbones du motif méthylène cyclobutane sont rapportés dans ce Tableau.

<sup>2</sup>L'attribution des signaux a été effectuée grâce à la méthode d'"off resonance".

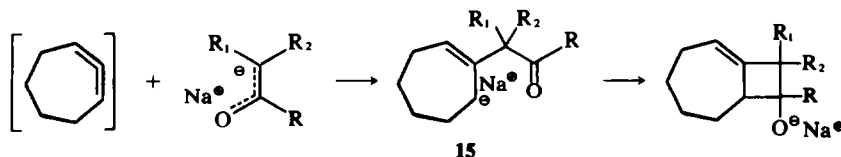
mécanisme concerté? (b) Peut-on justifier simplement la stéréochimie des alcools obtenus, et, en particulier expliquer que dans certains cas, les alcools formés de manière prépondérante soient les moins stables?<sup>1</sup> (c) Comment les alcoolates s'isomérisent-ils dans le milieu réactionnel?

Nous allons essayer de répondre à ces questions.

### Mécanisme

Les deux mécanismes envisageables sont représentés par le Schéma 4.

### Mécanisme ionique; cyclisation en deux étapes



### Mécanisme concerté [2 + 2]

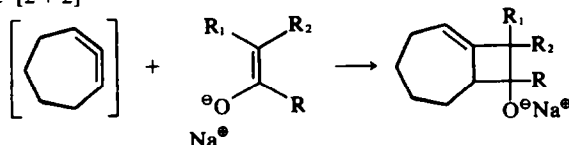


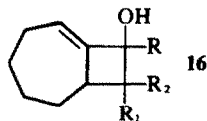
SCHÉMA 4

Le premier est en accord avec le fait que les nucléophiles attaquent les cycladiènes-1,2 sur le carbone central.<sup>5</sup> Le carbanion 15 formé possède une charge négative stabilisée par la double liaison. Pour effectuer la cyclisation, il doit attaquer l'une des deux faces du groupement carbonyle. Il est alors raisonnable de penser qu'il attaquera, de façon prépondérante, celle qui conduira à l'alcoolate le plus stable. Or cette conclusion est en contradiction avec ce qui est observé dans la plupart des cas.<sup>1</sup> Nous ne pensons donc pas devoir retenir ce mécanisme.

La seconde hypothèse, compte tenu de ce que

nous dirons ci-dessous sur la stéréochimie de ces réactions, pouvait fort bien convenir.

Elle présente cependant un grave défaut; en effet, si le mécanisme était concerté [2+2], nous devrions obtenir, en même temps que les alcools isolés, des composés du type **16**, et les cétones qui



en dérivent. Or, quelle que soit la grosseur des substituants de la cétone utilisée, nous n'avons jamais isolé de tels produits (la même remarque peut être faite pour les condensations sur le chloro-1 cyclohexène).

Nous pensons donc pouvoir rejeter ce mécanisme.

Ces observations nous amènent à proposer un mécanisme ionique ne faisant jamais intervenir le carbanion **15** (Schéma 4), mais passant par un état de transition où le cation  $\text{Na}^{\oplus}$  resterait lié au carbone carbanionique et à l'oxygène de la cétone, ce que nous essayons de représenter par le Schéma 5.

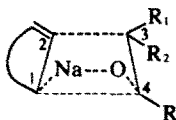


SCHÉMA 5

Autrement dit, la liaison C-1/C-4 commencerait à s'établir avant que la liaison C-2/C-3 ne soit totalement. De ce fait, les géométries des molécules sont bloquées dans l'état où elles étaient au moment de l'approche des réactifs.

#### Justification de la stéréochimie

L'approche des réactifs peut se faire suivant les deux voies A et B du Schéma 6.

Dès lors, toutes choses égales par ailleurs, il est clair que l'augmentation de l'encombrement de R

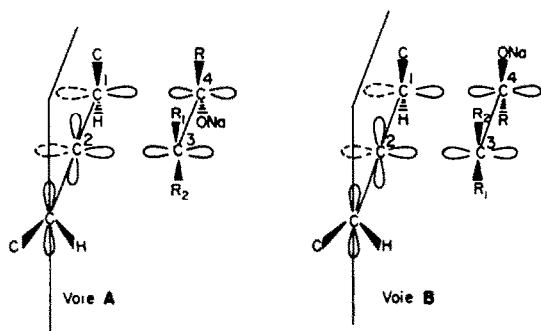


SCHÉMA 6

défavorisera la voie A par rapport à la voie B, même si cette dernière conduit à l'alcoolate le moins stable.

Par la suite, des interactions et des tensions nouvelles peuvent entraîner, dans le milieu réactionnel, la transformation de ces alcoolates en isomères plus stables.

#### Isomérisation des alcoolates dans le milieu réactionnel

Deux mécanismes paraissent plausibles pour expliquer les phénomènes observés. Nous les avons représentés par le Schéma 7 correspondant au cas où le produit le plus stable est celui qui possède l'hydrogène de jonction des cycles en C<sub>7</sub> et C<sub>4</sub> en cis par rapport au groupement OH.

Nous pensons pouvoir affirmer qu'il n'existe pas d'équilibre entre les deux alcoolates isomères **17** et **18**. En effet, sous l'action des bases,<sup>6</sup> les alcools correspondants donnent les réactions du Schéma 8.

Si la première hypothèse était exacte, nous devrions pouvoir réaliser une substitution de l'énolate "partant" **19** par un autre énolate ajouté dans le milieu réactionnel pendant la transformation **17** → **18** (Schéma 9).

Or, nous n'avons pas pu mettre en évidence la formation de **20** ou des produits d'ouverture correspondants.

Par contre, le deuxième mécanisme (Schéma 9) permet bien d'expliquer les résultats obtenus. Une isomérisation du même type a été observée par Wiberg<sup>7</sup> en chauffant l'alcoolate **21** dans le DME (Schéma 10).

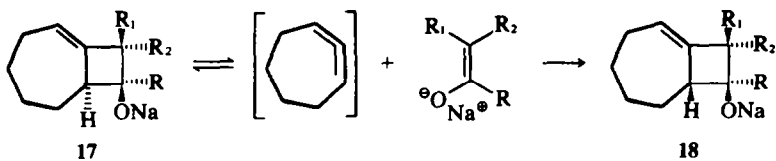
Dans le milieu réactionnel, la vitesse d'isomérisation dépend de la complexation de l'alcoolate **17** (Schéma 7) par le cation sodium. Dans les solvants peu polaires, l'ouverture **17** → **15** est lente mais l'équilibre **15** ⇌ **18** est fortement déplacé vers la formation de **18**. L'hydrolyse du milieu réactionnel conduit alors à un mélange des deux alcools isomères souillés de traces de produits cétoniques.

En milieu aprotique dipolaire, les alcoolates sont destabilisés. De ce fait, l'ouverture **17** → **15** est beaucoup plus rapide et le résultat de la réaction est fonction de la stabilité intrinsèque de **18** et de la vitesse de la prototropie **15** → **15a** (ou **15** → **15b** dans le cas de la diisopropylcétone). Il est remarquable de constater que dans la plupart des cas, l'hydrolyse du milieu réactionnel conduit à un mélange de l'alcool le plus stable et de la cétone d'ouverture.

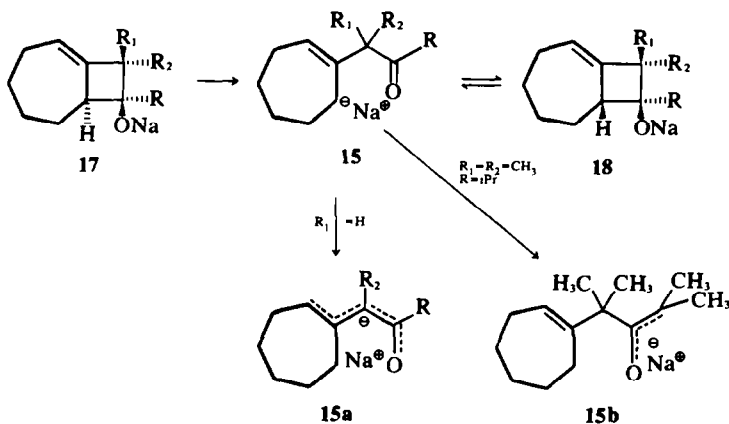
#### CONCLUSION

Ce travail, ainsi que les précédents<sup>1-4</sup> montre que les condensations d'énolates de cétones sur le chloro-1 cyclohexène et le chloro-1 cycloheptène constituent une méthode générale de synthèse d'alcools alkylidène-cyclobutaniques difficilement accessibles par d'autres voies.<sup>8,9</sup> Le chloro-1

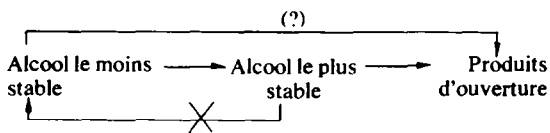
1er mécanisme :



2e mécanisme :



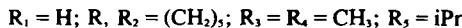
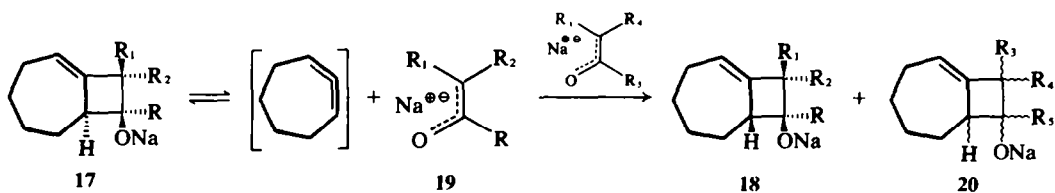
SCHEMA 7



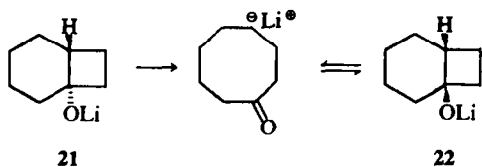
SCHEMA 8

cycloheptène présente le plus d'intérêt car il conduit, pour une cétone donnée, à deux alcools isomères que l'on peut facilement obtenir purs. Les modes opératoires sont simples et les matières premières commerciales ou d'accès immédiat.

Du point de vue mécanistique, nous pensons avoir apporté une certaine contribution à la



SCHEMA 9



SCHEMA 10

connaissance des réactions qui peuvent découler des éliminations-additions en série cyclénique. Nous poursuivons nos recherches dans ce domaine afin de mettre au point d'autres applications synthétiques, de mieux comprendre l'origine et la nature des déhydrocycloalcènes qui interviennent et d'étudier les propriétés chimiques des alcools alkylidène-cyclobutaniques.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales, cf. Mode opératoire général cf.<sup>1</sup>

Condensations d'énolates de cétones sur le chloro-1 cycloheptène *Diisopropylcétone* (Tableau 2). Les différents mélanges sont obtenus par distillation ( $E_b_1 = 90-100^\circ\text{C}$ ).

Tableau 2. Condensation de l'énolate de la diisopropylcétone (50 mM) sur 1 (25 mM) en présence de  $\text{NaNH}_2$  (100 mM)

Solvant <sup>a</sup>	t°C	Temps	6°	7°	8°	9°	Rdt global <sup>c</sup>
THF	30-35	16 h	22%	68%	5%	5%	35%
THF	30-35	48 h	8%	85%	traces	traces	42%
THF	55-60	96 h	—	95%	traces	traces	28%
DME	30-35	48 h	15%	80%	traces	traces	42%
HMPT	30-35	24 h	—	50%	30%	20%	50%

<sup>a</sup>40 ml<sup>b</sup>Déterminés en CPV (Carbowax 150°C)<sup>c</sup>Rendements en produits rectifiés

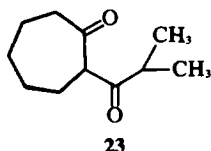
6: IR (CCL):  $\nu(\text{C}=\text{C})$ : 1705  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (CCL): 5.4, m, 1H: (H—C=C); 2.7, m, 1H: (H—C—); 2.6, s, 1H: (O—H); 1.2-2.2, massif, 9H: (CH<sub>2</sub>, CH); 1.15, s, 3H: (CH<sub>3</sub>); 1.05, s, 3H: (CH<sub>3</sub>); 0.9, d (J = 5 cps), 3H: (HC—CH<sub>3</sub>); 0.88, d (J = 5 cps), 3H: (H—C—CH<sub>3</sub>).

7: IR (CCL):  $\nu(\text{C}=\text{C})$ : 1710  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (CCL): 5.3, m, 1H: (H—C=C); 2.7, m, 1H: (H—C—); 1.3-2.2, massif, 9H: (CH<sub>2</sub>, CH); 1.9, s, 1H: (OH); 1.15, s, 3H: (CH<sub>3</sub>); 1.0, s, 3H: (CH<sub>3</sub>); 0.8, d (J = 7 cps), 6H: (CH<sub>2</sub>—CH—CH<sub>3</sub>).

8: IR (film):  $\nu(\text{C}=\text{O})$ : 1710,  $\nu(\text{C}=\text{C})$ : 1670  $\text{cm}^{-1}$  (faible). RMN <sup>1</sup>H (CCL): 3.7, t (J = 7 cps), 1H: (H—C=C); 2.7, m (J = 7 cps), 1H: (CH<sub>2</sub>—CH—CH<sub>3</sub>); 1.2-2.3, massif, 9H: (CH<sub>2</sub>, CH); 1.75, s, 6H: ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—C=C); 1.0, d (J = 7 cps), 3H: (HC—CH<sub>3</sub>); 0.95, d (J = 7 cps), 3H: (HC—CH<sub>3</sub>).

Par ozonolyse de 8 et destruction de l'ozonide en milieu réducteur, on isole le  $\beta$  dicétone 23 qui est purifiée par son complexe cuivrique.

23: IR (film):  $\nu(\text{C}=\text{O})$ : 1580  $\text{cm}^{-1}$  (bande large). RMN <sup>1</sup>H (CCL): 16.7, s, 1H: (O—H énolique); 2.85, m, 1H: (CH<sub>3</sub>—HC—CH<sub>3</sub>); 2.4, massif, 4H: (CH<sub>2</sub>); 1.7, massif, 6H: (CH<sub>2</sub>); 1.1, d (J = 7 cps), 6H: ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—CH).



23 est en tout point identique à un échantillon authentique préparé selon Hunig et Lendle.<sup>10</sup>

$F_{\text{cuprate}} = 197-199^\circ$ ;  $F_{\text{mel}} = 197-198^\circ$ .

9: IR (film):  $\nu(\text{C}=\text{O})$ : 1705,  $\nu(\text{C}=\text{C})$ : 1650  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (CCL): 5.8, t (J = 6.5 cps), 1H: (H—C=C); 2.88, m (J = 6.5 cps), 1H: ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—CH); 1.2-2.3, massif, 10H: (CH<sub>2</sub>); 1.12, s, 6H: (CH<sub>3</sub>); 0.9, d (J = 6.5 cps), 6H: ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—CH).

*Méthyl phényl cétone* (Tableau 3).

Le mélange des différents produits est obtenu par distillation ( $E_b_7 = 160-170^\circ\text{C}$ ).

11:  $F = 89-90^\circ\text{C}$ . IR (CCL):  $\nu(\text{C}=\text{C})$ : 1705  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (CCL): 7.2, massif, 5H: (aromatiques); 5.5, m, 1H: (H—C=C); 4.1, s, 1H: (OH); 2.9-3.3, massif dans lequel

on reconnaît 2 doublets (J = 16 cps), 3H: (CH<sub>2</sub> et CH); 1.1-2.2, massif, 8H: (CH<sub>2</sub>).

12: IR (CCL):  $\nu(\text{C}=\text{C})$ : 1700  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (CCL): 7.2, massif, 5H (aromatiques); 5.5, m, 1H: (H—C=C); 2.6-3.4, 2d (J = 16 cps), m, 3H: (H—C—, CH<sub>2</sub>); 2.0, s, 1H: (O—H); 1.1-2.2, massif, 8H: (CH<sub>2</sub>).

13:  $n_D^{25} = 1.5610$ ,  $\text{lit}^1$   $n_D^{20} = 1.5583$ .  $E_b_1 = 150-155^\circ$ ,  $\text{lit}^1$   $E_b_{1.4} = 185-190^\circ$ . IR (film):  $\nu(\text{C}=\text{O})$ : 1685;  $\nu(\text{C}=\text{C})$ : 1660  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (CCL): 7.85, m, 2H: (aromatiques); 7.35, m, 3H: (aromatiques); 5.63, t (J = 6 cps), 1H: (H—C=C); 3.53, s, 2H: (—C—CH<sub>2</sub>—C=O); 2.1, massif, 4H: (—C=CH<sub>2</sub>—); 1.0-1.8, 2 massifs, 6H: (CH<sub>2</sub>).

14:  $F = 138-140^\circ\text{C}$ . IR (CCL): bandes à 1625 et 1600  $\text{cm}^{-1}$ . UV (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 212 (4.31); 242

Tableau 3. Condensation de l'énolate de la méthyl phényl cétone (50 mM) sur 1 (25 mM) en présence de  $\text{NaNH}_2$  (100 mM) à 30-35°C

Solvant <sup>a</sup>	Temps	11°	12°	13°	14°	Rdt global <sup>c</sup>
THF	24 h	42%	48%	10%	—	44%
DME	24 h	40%	50%	10%	—	20%
HMPT	24 h	—	—	50%	50%	20%

<sup>a</sup>40 ml.

<sup>b</sup>Déterminés par CPV (SE 30, 170°C) et par isolement des produits par CPL.

<sup>c</sup>Rendements en produits rectifiés.

(4.41); 307 (3.47); 316 (3.44); 331 (3.34). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8.1, m, 2H: (aromatiques); 7.4, m, 2H: (aromatiques); 6.6, s, 1H: (aromatique en  $\alpha$  de OH); 5.1, s, 1H: (OH); 3.2, massif, 2H: (CH<sub>2</sub> en  $\alpha$  du noyau aromatique); 2.9, m, 2H: (CH<sub>2</sub> en  $\alpha$  du noyau aromatique); 1.5-2.0, m, 6H: (CH<sub>2</sub>).

*Remerciements*—Nous remercions M. Dorme et ses collaborateurs (Laboratoire de Microanalyse, Paris VI) qui ont effectué les analyses et MM. Bourguignon et Diter qui ont enregistré les spectres de RMN. Nous remercions M. D. Canet pour son aide précieuse et les fructueuses discussions que nous avons eues avec lui. L'un de nous (JJB) remercie le Centre National de la Recherche Scientifique pour son aide financière.

## BIBLIOGRAPHIE

<sup>1</sup>J. J. Brunet, B. Fixari et P. Caubere, *Tetrahedron* **30**, 1237 (1974)

- <sup>2</sup>P. Caubere et J. J. Brunet, *Ibid.* **28**, 4835 (1972)
- <sup>3</sup>P. Caubere et J. J. Brunet, *Ibid.* **28**, 4847 (1972)
- <sup>4</sup>P. Caubere et J. J. Brunet, *Ibid.* **28**, 4859 (1972)
- <sup>5</sup>A. T. Bottini, K. A. Frost, B. R. Anderson et V. Dev, *Ibid.* **29**, 1975 (1973)
- <sup>6</sup>J. J. Brunet, B. Fixari et P. Caubere, travaux en cours
- <sup>7</sup>K. B. Wiberg, J. E. Hiatt et K. Hsieh, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 544 (1970)
- <sup>8</sup>R. C. Cookson et N. R. Rogers, *J. C. S. Chem. Comm.* **809** (1972)
- <sup>9</sup>J. C. Dalton et H. F. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4085 (1973)
- <sup>10</sup>S. Hunig et W. Lendle, *Chem. Ber.* **93**, 909 (1960)
- <sup>11</sup>Y. A. Zhdanov, G. N. Dorofeenko et V. A. Palchikov, *Khim. Geterotsikl. Soedin, Akad. Nauk. Latv. S.S.R.*, **812** (1965); *Chem. Abstr.* **65**, 2205 (1966)