

SYNTHÈSE DE DIÈNES GEM-DIACTIVÉS SELON UNE CONDENSATION APPARENTÉE A LA REACTION DE STOBBE

J. MARTELLI, D. DANION et R. CARRIÉ*

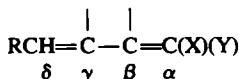
Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, Université de Rennes, B.P. 25 A, 35031 Rennes
Cédex, France

(Received in France 15 October 1973; Received in the UK for publication 21 January 1974)

Résumé—La condensation de dérivés carbonylés avec des esters alcoylidène cyanacétiques est effectuée avec un équivalent de base et permet la synthèse de diènes ou triènes gem-diactivés. L'efficacité de la méthode est discutée en fonction de la structure des réactifs. L'étude RMN des mélanges d'isomères obtenus après photoisomérisation permet de préciser les configurations. La mise en évidence des δ -lactones, intermédiaires de la réaction qui sont isolés dans certains cas, permet de proposer un mécanisme et d'interpréter la stéréospécificité observée.

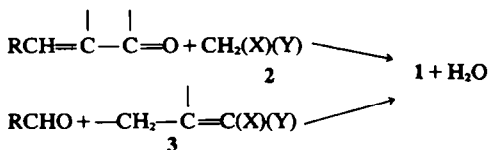
Abstract—Condensation of carbonyl compounds with alkylidene cyanacetic esters using an equivalent of base, affords a new route to gem-diactivated dienes or trienes. The synthetic utility of the reaction is discussed with respect to the structure of the reactants. Configurations are determined by NMR after photoisomerisation experiments. Isolation of some δ -lactones, intermediates of the reaction, allows an interpretation of the mechanism and stereospecificity.

L'étude des cycloadditions dipolaires-1,3 aux diènes 1 gem-diactivés est actuellement entreprise au laboratoire.^{1,2} Ce travail nous a conduit à étudier la synthèse et la stéréochimie de dérivés 1 diversément substitués.



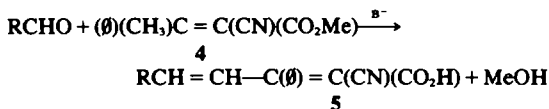
1 X et Y = CN ou CO₂Me

La méthode de préparation la plus généralement utilisée fait appel à des condensations de type Knoevenagel soit d'aldéhydes ou de cétones α , β éthyléniques avec les composés α , β méthylène actif 2,³ soit d'aldéhydes avec les oléfines 3 vinyles de 2.⁴⁻⁸ La préparation de dérivés substitués en β ou γ est cependant difficile et conduit le plus souvent à des mélanges de divers composés,



Dans un travail antérieur⁹ nous avons montré que l'ester α -cyanoacrylique 4 se condense avec les aldéhydes en présence d'un équivalent de base.

L'obtention d'acides diénoïques 5 nous avait conduit à envisager pour cette condensation un mécanisme voisin de celui de la réaction de Stobbe.



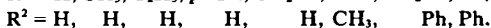
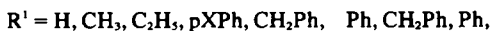
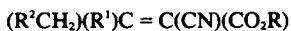
Nous avons développé l'étude de cette dernière réaction en cherchant à l'étendre à divers aldéhydes aliphatiques ou aromatiques et aux cétones, et en envisageant la condensation de divers esters α -cyanoacryliques substitués par des groupes méthyle ou méthylène.

La mise en évidence et l'étude physicochimique des δ -lactones, intermédiaires de la réaction, permet de confirmer le mécanisme invoqué et de discuter la stéréosélectivité observée. Une étude photochimique de ces diènes, complétée par des expériences de deutériation, conduit à préciser leurs configurations et apporte des indications sur leurs conformations privilégiées.

CONDENSATIONS DES DÉRIVÉS CARBONYLÉS AVEC LES ESTERS α -CYANOACRYLIQUES 6

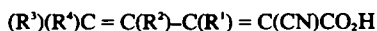
Ces oléfines sont préparées selon des réactions de Knoevenagel.^{3,10} Lorsque les substituants R¹ et

R^2CH_2- sont différents, elles se présentent en général sous forme d'un mélange d'isomères géométriques qui sera utilisé sans séparation préalable.

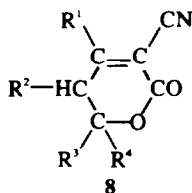
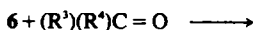


La réactivité de ces esters α -cyanoacryliques diversément substitués vis à vis des dérivés carbonylés sera comparée en étudiant les condensations avec le benzaldéhyde. L'influence de la structure du dérivé carbonylé est précisée dans le cas de l'ester 6, $R^1 = Ph$, $R^2 = H$ qui sera condensé avec une série d'aldéhydes aliphatiques ou aromatiques et de cétones symétriques.

Les réactions sont effectuées à la température ambiante, en présence de soude hydroalcoolique en léger excès (durée: 1 à 2 h). La fraction acide du mélange réactionnel est alors isolée et analysée; elle contient les acides 7 ou les δ -lactones 8 résultant de leur cyclisation.



7



8

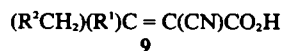
Les rendements sont en général excellents avec les aldéhydes mais nettement moins satisfaisants, voire nuls, avec les cétones moins réactives. Les condensations réalisées avec ces dernières s'accompagnent d'une évolution compétitive des esters 6 dans les conditions de la réaction. Les réactions suivantes sont observées:

Hydrolyse de l'oléfine 6. Cette réaction est bien connue;¹¹ elle conduit à un mélange des acides α -cyanoacryliques 9 et des produits de coupure de l'oléfine. Seuls les acides 9, isolés avec les produits de la condensation, seront caractérisés.

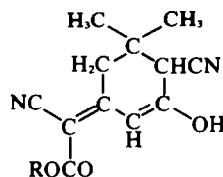
Dimérisation de l'oléfine 6. Lorsque l'on tente de condenser l'ester 6 $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, avec l'acétone on isole un produit de duplication signalé dans la littérature.¹²⁻¹⁴ Les caractéristiques spectroscopiques (partie expérimentale) ne sont toutefois pas compatibles avec la formule

antérieurement proposée et nous ont conduit à envisager une structure cyclohexénol 10.

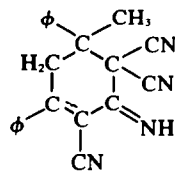
L'alcoylidène malononitrile 11, $(Ph)(CH_3)C = C(CN)_2$, dont la condensation avec le benzaldéhyde a été tentée dans le but de préciser la généralité de la réaction, conduit d'une manière analogue au produit de duplication 12. La formation de tels dimères à partir d'alcoylidène malononitriles de structure voisine est signalée dans la littérature.¹⁵



9



10



12

Lors de la condensation du benzaldéhyde, ces réactions secondaires ne prendront une importance notable qu'avec les esters α -cyanoacryliques les moins réactifs; ainsi le composé 6 $R^1 = R^2 = Ph$ conduit à 49% d'acide 9 à côté du produit attendu. L'éthylidène cyanacétate 6, $R^1 = R^2 = H$ présente un cas particulier; il se polymérise en effet dans les conditions de la réaction de condensation et son étude n'a pas été poursuivie.

L'emploi de l'hydrure de sodium en milieu benzénique n'a pas permis d'améliorer les rendements, tout au moins sur les exemples envisagés (condensation de l'ester 6 $R^1 = Ph$, $R^2 = H$ avec le benzaldéhyde ou la cyclohexanone).

Acides diéniques 7

Les dérivés obtenus, avec leurs caractéristiques de RMN, sont indiqués au Tableau 1. Ils correspondent aux condensations d'aldéhydes aromatiques ou cinnamiques avec les esters 6 β -méthylés ($R^2 = H$). Les rendements sont en général excellents et la stéréosélectivité remarquable: un seul isomère géométrique est caractérisé dans tous les cas.

δ -lactones 8

Certaines condensations conduisent uniquement aux δ -lactones 8, isomères des acides 7. Dans un cas ($R^1 = Ph$, $R^2 = R^4 = H$, $R^3 = CH_3$), le mélange des composés 7 et 8 est obtenu; il se transforme progressivement et quantitativement en lactone. De telles conversions d'acides diéniques en lactones sont connues dans la littérature¹⁶⁻¹⁸ et peuvent être considérées comme un exemple de tautomérie anneau-chaîne.¹⁹

La formation de lactones est observée avec les α -cyanoacrylates β -méthylés ($R^2 = H$) lors de la condensation des aldéhydes aliphatiques ou des cétones. Avec ces dernières, les rendements sont toujours faibles, voire nuls (acétophénone et ester

Tableau 1.
 $(R^3)(R^4)C=C(R^2)-C(R^1)=C(CN)(CO_2H)$ $7(R^2 = R^4 = H)$
 $\delta \quad \gamma \quad \beta \quad \alpha$

		RMN (100 MHz, δ ppm/TMS)				
R ¹	R ³	F(°C)	Rdt%	R ² = H, R ⁴ = H _s	J _{rs} (Hz)	
CH ₃	Ph	223	60	8.55	^a	16.2 ^b
C ₂ H ₅	Ph	148-152	56	8.57	^a	16.2 ^c
PhCH ₂	Ph	190	40	8.53	^a	16.2 ^c
Ph	CH ₃		^d	7.96	5.74	16.0 ^e
Ph	PhCH=CH	170-180	84	6.45	6.45	15.5 ^f
Ph	PhCH=CPh	240	80			
Ph	Furyl	198-200	89	8.58	^a	15.8 ^g
Ph	Ph	176	85	8.72	6.64	16.5 ^h
Ph	pClPh	180	70	8.57	6.53	16.5 ^h
Ph	pNO ₂ Ph	236-8	50	8.64	6.60	16.2 ^h
Ph	pCH ₃ OPh	174	83	8.70	6.68	16.0 ^h
pClPh	Ph	212	60	8.69	6.70	15.7 ^h
pNO ₂ Ph	Ph	238	65	8.71	6.67	16.5 ^h
pCH ₃ OPh	Ph	200	87	8.62	6.70	16.0 ^h
pNO ₂ Ph	pNO ₂ Ph	270	33	8.85	6.84	16.4 ^h

^aMasqué par les signaux dus au phényle. ^bSolvant: DMSO. ^cSolvant CDCl₃. ^dInstable, conduisant progressivement à la lactone 8. ^eSolvant CD₃COCD₃.

6, R¹ = Ph, R² = H). Les caractéristiques spectroscopiques indiquées au Tableau 2 sont en bon accord avec la structure. En particulier, les 2 protons du groupe méthylène cyclique donnent lieu en RMN à un système AA'X si R⁴ = H, R³ ≠ H; lorsque R³ et R⁴ sont identiques et différents de H on observe un singlet pour les 2 protons énantiotopiques.

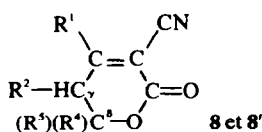
Lorsque le substituant R² est différent de l'hydrogène, les condensations réalisées avec le

benzaldéhyde conduisent à un mélange des deux lactones épimères 8 et 8'. La configuration relative des deux carbones asymétriques n'est pas déterminée.

Ouverture des δ -lactones 8

Ces composés, stables en milieu neutre ou acide, s'ouvrent instantanément en milieu basique pour conduire aux sels 13. L'étude est effectuée sur des

Tableau 2.

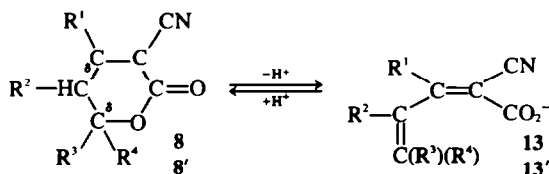


				RMN (100 MHz, CDCl ₃ , δ ppm/TMS)			
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Isomère (%)	F(°C)	Rdt%	H _s , R ⁴ = H _s , J _{rs} (Hz)
Ph	H	CH ₃	H	—	121	63	^a
Ph	H	i-C ₃ H ₇	H	—	98	88	^b
Ph	H	CH ₃	CH ₃	—	170	16	3.03 — —
Ph	H	cyclohexyl	—	—	170	10	3.00 — —
Ph	CH ₃	Ph	H	{ 8(65)	200	65	3.27 5.77 2.4
				{ 8'(35)			
PhCH ₂	Ph	Ph	H	{ 8(50)	180	71	3.66 5.43 4.0
				{ 8'(50)			

^aSystème AA'X: partie AA' centrée à 2.91 ppm; partie X centrée à 4.69 ppm; $1/2(J_{AX} + J_{A'X}) = 7.1$ Hz.

^bSystème AA'X: partie AA' centrée à 2.95 ppm; partie X centrée à 4.38 ppm; $1/2(J_{AX} + J_{A'X}) = 7.6$ Hz.

^cCaractérisé uniquement par ses propriétés spectroscopiques.



solutions dans CDCl_3 , à l'aide de la RMN. L'agent basique utilisé est la pipéridine.

Lorsque la lactone n'est pas substituée en γ ($R^2 = \text{H}$) la formation d'un seul isomère 13 est mise en évidence dans tous les cas envisagés. Cette stéréosélectivité doit être comparée à celle précédemment observée lors de la formation des acides 7 ($R^2 = \text{H}$).

L'ouverture des lactones 8 et 8' ($R^2 \neq \text{H}$) va conduire dans les cas étudiés à des résultats différents selon la nature de R^1 et R^2 . Les deux épimères 8 et 8' ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{CH}_3$), isolés à l'état pur, donnent un seul et même isomère 13. La lactone 8 ($R^1 = \text{PhCH}_2$, $R^2 = \text{Ph}$) conduit à un mélange de 13 et 13'. Les résultats sont résumés dans le Tableau 3. Dans certains cas ces sels sont directement obtenus au cours de la condensation: lorsque $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Ph}$, $R^4 = \text{H}$ par exemple, le sel de sodium 13 cristallise dans le milieu réactionnel; il ne présente en RMN qu'un massif complexe dans la région des phényles et sera caractérisé après transformation en ester méthylique correspondant.

ÉTUDE STÉRÉOCHIMIQUE DES ACIDES DIÉNOÏQUES 7 OBTENUS ET DES ESTERS MÉTHYLIQUES CORRESPONDANTS 14

Les esters méthyliques 14 ($R^3(R^4)\text{C} = \text{C}(R^2) - \text{C}(R^1) = \text{C}(\text{CN})(\text{CO}_2\text{CH}_3)$, 14 sont obtenus par action du diazométhane en solution dans l'éther sur les acides 7 ou sur une solution aqueuse des sels 13. Ces synthèses sont toutes effectuées avec un isomère pur (acide ou sel).

Un certain nombre de mélanges photostationnaires sont alors préparés par irradiation de ces esters et analysés à l'aide de la RMN. Les caractéristiques

principales qui sont indiquées au Tableau 4 vont permettre la détermination des configurations lorsque $R^2 = R^4 = \text{H}$. L'attribution est sans ambiguïté pour la double liaison γ, δ (constantes de couplage $J_{\gamma\delta}$ voisines de 16 Hz). Tous les esters présentent une configuration *E* à ce niveau indiquant que l'isomérisation photochimique n'intervient que pour la double liaison α, β . Seuls les déplacements chimiques permettent de préciser la configuration de cette dernière. Le signal du proton H_α , situé à plus de 8 ppm pour les esters résultant de la réaction des acides 7 avec le diazométhane est déplacé vers les champs forts, de 1 ppm environ, avec tous les photoisomères. On peut expliquer cet effet par l'anisotropie du groupe carboxylique en admettant que les groupes $-\text{CO}_2\text{R}$ et $-\text{CH} = \text{CHR}^3$ sont en *cis* pour tous les acides obtenus lors des condensations. De tels raisonnements sont couramment appliqués dans le cas de composés éthyléniques²⁰ ou diéniques.²¹ Il faut cependant remarquer que l'on admet implicitement que les diènes présentent une conformation *s-trans* privilégiée où H_α et $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ sont très proches. Ceci nous a conduit à vérifier l'attribution des signaux pour H_α et H_β . L'acide 7 *E,E* ($R^1 = R^3 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{D}$) est préparé à partir de PhCDO .²² Après photoisomérisation on compare le spectre du mélange d'acides deutériés en δ à celui des acides

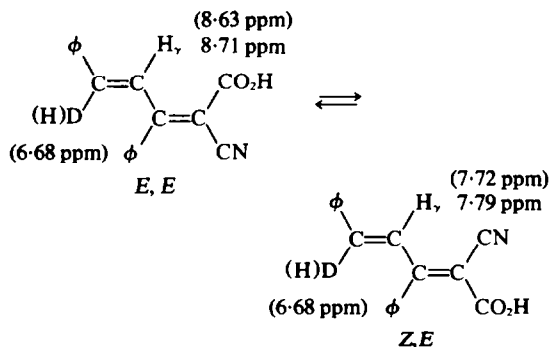
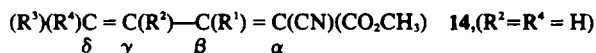


Tableau 3. Ouverture des lactones 8 et 8'

Lactones ouvertes 8 et 8'				Sels de pipéridinium 13 et 13'				
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Isomère	RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm/TMS)			
					H _a	H _b	$J_{\gamma\delta}$ (Hz)	
Ph	H	CH ₃	H	13	7.96	5.70	16.0	
Ph	H	i-C ₃ H ₇	H	13	8.03	5.66	16.2	
Ph	H	CH ₃	CH ₃	13	7.20	—	—	
Ph	H		cyclohexyl	13	7.11	—	—	
Ph	CH ₃	Ph	H	$\left\{ \begin{array}{l} 8 \\ \text{ou} \\ 8' \end{array} \right.$	13	—	6.57	— ^a
PhCH ₂	Ph	Ph	H	8	$\left\{ \begin{array}{l} 13(23\%) \\ 13'(77\%) \end{array} \right.$	—	6.33	— ^b
						—	6.19	— ^b

^a 2.00 ($s, R^2 = \text{CH}_3$); ^b 3.62 ($s, R^1 = \text{CH}_2 - \text{Ph}$).

Tableau 4.



R ¹	R ³	Configuration (%) ^a	F(°C)	RMN (100 MHz, CDCl ₃ , δ ppm/TMS)			
				R ² = H _γ	R ⁴ = H _δ	J _{βδ} (Hz)	CO ₂ CH ₃
CH ₃	Ph	ZE*	99	8.61	7.29	16.2	3.87
C ₂ H ₅	Ph	ZE*	90	8.50	^b	16.4	3.87
PhCH ₂	Ph	ZE*	130	8.54	^b	16.5	3.82
Ph	CH ₃	EE*	^c	7.88	5.98	15.6	3.88
Ph	PhCH=CH	EEE*	^c	8.11	6.45	14.5 ^d	3.86
Ph	PhCH=CPh	—*	165	^c	^b	^c	3.69
Ph	furyl	EE*	148–150	8.61	^b	16.0	3.93
Ph	Ph	{EE* (60)	83	8.64	6.64	16.2	3.84
		{ZE (40)	127	7.70	6.63	15.4	3.65
Ph	pClPh	{EE* (50)	102	8.63	6.58	15.6	3.89
		{ZE (50)	^c	7.64	6.58	15.6	3.65
Ph	pNO ₂ Ph	EE*	161–2	8.88	6.76	16.5	3.99
Ph	pCH ₃ Oph	EE*	119–120	8.55	5.59	15.9	3.87
pClPh	Ph	EE*	139	8.63	6.61	16.0	3.91
pNO ₂ Ph	Ph	{EE* (50)	184	8.75	6.56	16.5	3.94
		{ZE (50)	^c	7.72	6.55	—	3.69
pCH ₃ Oph	Ph	{EE* (60)	161	8.60	6.76	15.5	3.90
		{ZE (40)	^c	7.74	6.76	15.5	3.68

*Isomères obtenus par estérification des acides 7; ^a les pourcentages relatifs des deux isomères dans le mélange photostationnaire obtenu après irradiation sont indiqués entre parenthèses; ^b masqué par les signaux dus au phényle; ^c non isolé cristallisé; ^d 7.03 (q, He, J_{δe} = 10.6 Hz), 6.66 (d, H_γ, J_{eζ} = 15.0 Hz).

non deutériés vérifiant ainsi que le proton H_γ est bien le plus déblindé.

L'étude des esters 14 substitués en γ est beaucoup plus complexe et n'a été envisagée que sur un exemple (R¹ = R³ = Ph; R² = CH₃, R⁴ = H). Après irradiation de l'ester 14a résultant de l'action du diazométhane sur le sel de pipéridinium correspondant 13, on caractérise à l'aide de la RMN un mélange des 4 isomères géométriques dont les structures ne sont pas déterminées. Leurs caractéristiques de RMN (100 MHz, CDCl₃, δ ppm/TMS) sont les suivantes:

	δH _γ	δCO ₂ CH ₃	δCH ₃
14a	6.49	3.78	1.95
14b	6.93	3.65	1.93
14c	6.53	3.61	2.00
14d	6.67	3.65	1.82

L'irradiation de l'ester 14a substitué en γ entraîne donc l'isomérisation des deux doubles liaisons.

MÉCANISME DE LA RÉACTION

Le mécanisme proposé doit être rapproché de celui de la réaction de Stobbe.²³ Il est précisé grâce au Schéma 1 (exemple de la condensation du mélange d'isomères E,Z d'un ester 6 (R¹) (CH₃)C=C(CN)-(CO₂CH₃) avec un aldéhyde).

Formation des lactones intermédiaires. Les travaux de Johnson²⁴ sur les esters glutariques ont mis en évidence la possibilité d'étendre la réaction de Stobbe à des esters donnant lieu à la formation intermédiaire de δ-lactones. Il est d'ailleurs connu que les cyclisations conduisant à des lactones éthyléniques sont plus faciles,¹⁹ ce qui permet d'interpréter la réactivité particulière des esters alcoylidène cyanacétiques. Bien que l'étude soit limitée à ces dérivés, on doit envisager de pouvoir généraliser ce type de condensation à d'autres oléfines gem-diactivées. Le cas des esters α-cyanovinylphosphoniques est abordé dans notre étude préliminaire⁹ et il est probable que des synthèses décrites avec des alcoylidène malonates s'effectuent selon ce processus.⁸ La réactivité des alcoylidènes malononitriles, envisagée par analogie avec la réaction de Stobbe,²⁵ n'a pu être précisée par suite de l'importance des réactions secondaires.

La stéréochimie de la réaction est en accord avec la formation de tels intermédiaires. La structure de la lactone implique en effet que les groupes R¹ et CN soient en position cis. Cette configuration doit se conserver dans les acides correspondants. On peut vérifier dans le cas des acides 7 que cette stéréospécificité est bien observée. Il faut également noter que seul l'oxyanion dérivant de 15E va présenter une configuration favorable pour la cyclisation. Il est cependant possible d'obtenir

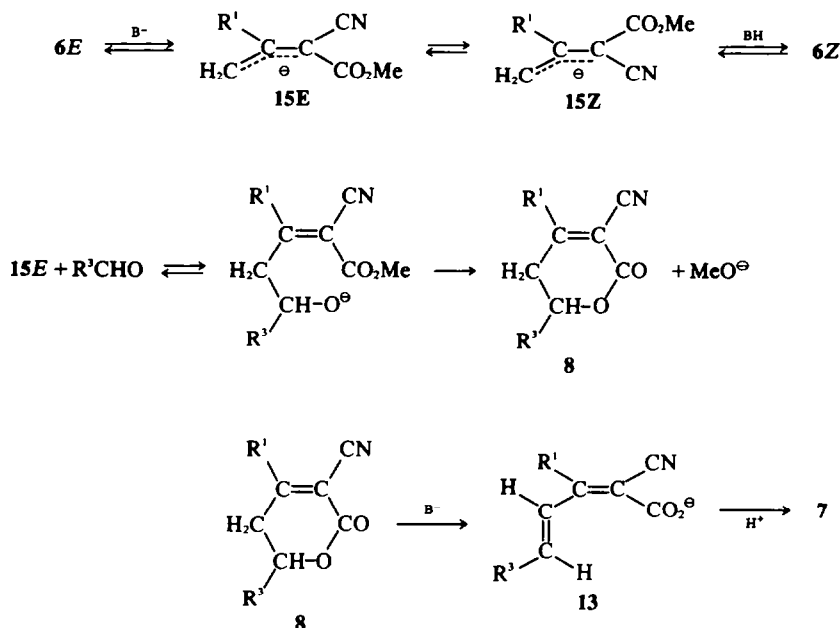


SCHÉMA 1.

une réaction quantitative avec les mélanges **6E** + **6Z**. L'explication la plus raisonnable est une équilibration au niveau des carbanions allyliques **15E** et **15Z**.²⁶ On a d'ailleurs vérifié qu'un isomère **6E** pur s'isomérise dans les conditions de la réaction.

La réactivité de quelques dérivés **6** présentant deux sites de condensation (R^1 aliphatique) a enfin été envisagée. Sur les exemples étudiés ($R^2 = H$, $R^1 = C_2H_5$, ou CH_2Ph), la réaction intervient uniquement sur le groupement méthyle. Ce résultat indique que l'orientation de la réaction dépend plus des influences stériques que de la facilité de création du site carbanionique (le cas de l'oléfine **6** substituée par des groupements $-CH_3$ et $-CH_2Ph$ est particulièrement net à cet égard).

La compétition entre les réactions de condensation et la formation des acides α -cyanoacryliques **9** s'interpréterait d'une manière analogue. En présence de benzaldéhyde, l'hydrolyse de la fonction ester peu sensible à la substitution en β ¹¹ devient importante lorsque l'encombrement du site carbanionique ralentit la réaction de condensation (**6**: $R^1 = R^2 = Ph$).

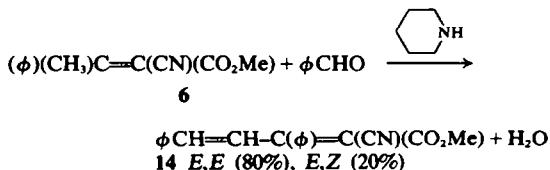
Ouverture des lactones. Il était intéressant de chercher à relier la stéréochimie observée pour la liaison $\beta\gamma$ au mécanisme d'ouverture des lactones, comme il a été fait pour la réaction de Stobbe. Bien qu'un processus de type E2 soit généralement invoqué,^{27,28} on peut difficilement exclure un mécanisme E1cB compte tenu de la mobilité des hydrogènes allyliques en position γ . Ces lactones présentent en effet une structure alcoylidène cyanacétate.

Les résultats obtenus lors de l'ouverture des lactones épimères **8** et **8'** ne permettent pas de conclure. L'isomérisation de ces dérivés doit en effet être très facile, qu'elle soit due à une épimérisation directe dans le milieu ou à la réversibilité de la réaction d'ouverture.

ÉTUDE DES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

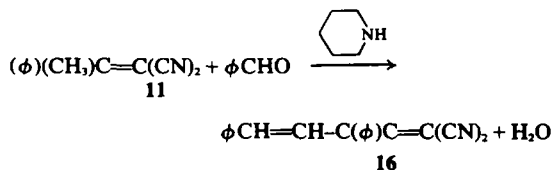
Une des caractéristiques de la réaction de Stobbe est de nécessiter l'emploi d'un équivalent de base. Il était intéressant de préciser l'influence des proportions et de la nature de l'agent basique sur l'évolution de la condensation.

Dans les conditions décrites par Gardner et Brandon²⁹ (quantité catalytique de pipéridine en milieu dioxannique) l'ester **6** ($R^1 = Ph$, $R^2 = H$) réagit effectivement avec le benzaldéhyde, mais selon une réaction de Knoevenagel. On isole un mélange d'esters **14** isomères géométriques précédemment obtenus lors de l'étude photochimique.



Ce résultat s'interprète bien si l'on remarque que les esters **6** sont des vinylogues du cyanacétate d'éthyle. Il convient cependant de souligner les différences de stéréosélectivité entre cette réaction et les condensations apparentées à la réaction de

Stobbe; la réactivité des oléfines **6** est de plus beaucoup plus faible [dans les conditions décrites par Gardner et Brandon, **6** ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = H$) et le benzaldéhyde ne se condensent pas]. Cette méthode va cependant se révéler intéressante dans le cas du malononitrile **11**, instable dans les conditions de la réaction de Stobbe; il conduit avec le benzaldéhyde au dicyanobutadiène **16**. La réaction



donne un seul isomère dont la configuration est déduite de l'analyse de son spectre de RMN: (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm/TMS): 6.84 (d, H_a); 7.56 (d, H_b); $J_{ab} = 15.7$ Hz.

La compétition entre réactions de Stobbe et Knoevenagel, dans les conditions où sont préparés les acides **7**, n'est pas constatée. Une seule exception est à signaler: la condensation de **6** ($R^1 = pCH_3OPh$, $R^2 = H$) et du benzaldéhyde où l'on isole 10% d'ester **14 E,E** à côté de 87% d'acide **7 E,E**.

CONCLUSION

Ces condensations ont permis la synthèse d'une série de diènes gem-diactivés difficilement accessibles par d'autres méthodes; la facilité de mise en oeuvre et la très forte stéréosélectivité généralement observée en font une méthode de choix pour la préparation des dérivés substitués en β . Les possibilités offertes par cette méthode ont été discutées en fonction de la structure du dérivé carbonyle et de l'ester α -cyanoacrylique. Enfin, il convient de signaler que la décarboxylation d'un acide **7**, selon la technique décrite par Corey,³¹ ouvre une voie d'accès facile aux nitriles diéniques tels que $PhCH=CH-C(Ph)=CHCN$.¹⁷

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN sont réalisés avec un appareil JNM 4H 100 (JEOLCO) à 100 MHz. Les spectres IR et UV sont enregistrés avec les spectrophotomètres Perkin-Elmer, Modèle 225, et Unicam SP 700. Les points de fusion sont pris au banc chauffant Koffler. Tous les composés pour lesquels le mot "Analyse" est indiqué, suivi d'une formule moléculaire explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à $\pm 0.4\%$ au plus.

La synthèse des esters **6** est déjà décrite.^{3,10} L'isomérisation de ces dérivés en milieu basique est étudiée à l'aide de la RMN avec le dérivé **6** ($R^1 = Ph$, $R^2 = H$) dont l'isomère *E* est facilement isolé à l'état pur.¹⁰ Après addition d'environ 10% d'agent basique à une solution de cet isomère on enregistre immédiatement le spec-

tre. les pourcentages d'isomères sont déterminés par comparaison de l'intensité intégrée des signaux:

Solvant	Base	E(%) Z(%)
$CDCl_3$	pipéridine	79/21 (ester méthylique)
$CD_2COCD_3^*$	$NaOD/D_2O$	72/28 (ester éthylique)

CONDENSATIONS APPARENTEES À LA RÉACTION DE STOBBE

Le mode opératoire est sensiblement le même dans tous les cas et seule une préparation sera décrite: acide **7** ($R^1 = R^2 = Ph$, $R^3 = R^4 = H$).

Condensation en milieu aprotique. Le benzaldéhyde (3.15×10^{-2} mole) est ajouté à une suspension d'hydrure de sodium (3.15×10^{-2} mole) dans le benzène (100 cm^3). Après addition de quelques gouttes de méthanol absolu le mélange d'esters **6E** et **6Z** ($R^1 = Ph$, $R^2 = H$) est ajouté goutte à goutte à la température ambiante et sous agitation magnétique. La réaction est terminée après 30 min et le milieu, étendu d'eau, est acidifié puis épuisé à l'éther. L'acide **7** isolé après extraction au bicarbonate de sodium est recristallisé dans le benzène. Le spectre de RMN du produit brut de la réaction montre qu'un seul isomère s'est formé.

Condensation en milieu hydroalcoolique. A une solution de 3.15×10^{-2} mole de benzaldéhyde et 3×10^{-2} mole de l'ester **6** dans 100 cm^3 d'alcool à 70% on ajoute 31 cm^3 de soude N. Le milieu est abandonné 2 h à la température ambiante puis traité comme précédemment. Le rendement et la stéréochimie sont identiques à ceux observés par la méthode précédente.

Toutes les autres condensations ont été effectuées selon cette dernière technique et la stéréochimie contrôlée sur le produit brut de la réaction.

(a) **Acides 7.** $R^1 = CH_3$, $R^3 = Ph$: analyse, $C_{13}H_{11}NO_2$; $F = 223^\circ$ (éthanol à 80%). $R^1 = C_2H_5$, $R^3 = Ph$: $F = 148-152^\circ$ (C_6H_6). $R^1 = PhCH_2$, $R^3 = Ph$: analyse, $C_{19}H_{15}NO_2$; F inst. = 190° (C_6H_6). $R^1 = Ph$, $R^3 = PhCH=CH$: $F = 170^\circ-180^\circ$ ($CHCl_3$). Après 4 h à 60° sous vide (20 mm de mercure) le chloroforme de recristallisation n'est pas complètement éliminé. La spectrographie de masse met en évidence ce $CHCl_3$ qui disparaît totalement en chauffant l'échantillon dans le creuset d'introduction à 120° sous une pression inférieure à 5×10^{-7} mm de mercure pendant 50 min. Le pic de masse permet la détermination de la formule brute $C_{20}H_{15}NO_2$. Masse molaire calculée 301.11027; Masse molaire trouvée 301.1104.

$R^1 = Ph$, $R^3 = PhCH=CPh$: analyse, $C_{26}H_{19}NO_2$; F inst. = 240° (éthanol à 70%). $R^1 = Ph$, $R^3 = furyl$: $F = 198^\circ-200^\circ$ ($CHCl_3$); l'ester méthylique correspondant est analysé. $R^1 = Ph$, $R^3 = Ph$: analyse, $C_{18}H_{13}NO_2$; $F = 176^\circ$ (C_6H_6). $R^1 = Ph$, $R^3 = pClPh$: analyse, $C_{18}H_{12}NO_2Cl$; $F = 180^\circ$ ($CHCl_3$). $R^1 = Ph$, $R^3 = pNO_2Ph$: la réaction est conduite dans l'alcool à 85% et lors de l'addition de la soude il apparaît un précipité du sel de sodium de l'acide. Dissous dans l'eau il conduit à l'acide après acidification du milieu. Analyse, $C_{18}H_{12}N_2O_4$; $F = 236-238^\circ$ (éthanol).

$R^1 = Ph$, $R^3 = pCH_3OPh$: analyse, $C_{19}H_{15}NO_3$; $F = 174^\circ$ (C_6H_6). $R^1 = pClPh$, $R^3 = Ph$: analyse, $C_{18}H_{12}NO_2Cl$; $F = 212^\circ$ ($CHCl_3$). $R^1 = pNO_2Ph$, $R^3 = Ph$: $F = 238^\circ$ (C_6H_6); l'ester méthylique correspondant est analysé. $R^1 = pCH_3OPh$, $R^3 = Ph$: analyse, $C_{19}H_{15}NO_3$; $F = 200^\circ$ (C_6H_6). La condensation du benzaldéhyde et de l'ester éthylénique $pCH_3OPh(CH_3)C=C(CN)(CO_2C_2H_5)$ est réalisée. Lors de l'addition de la soude au milieu réactionnel, il précipite une faible quantité de l'ester

*Les conditions dans lesquelles cette expérience est réalisée ne permettent pas d'étudier un éventuel échange isotopique.

éthylque de l'acide diénique cherché. Ce composé est isolé: $F = 140^\circ$, $Rdt = 10\%$, RMN (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm/TMS): 6-72 (d, $J = 17$ Hz, H_a); 8-66 (d, H_b); 4-34 (q) et 1-38 (t) (CH_2-CH_3); 3-90 (s, pCH_3O-). $R^1 = pNO_2Ph$, $R^2 = pNO_2Ph$: analyse, $C_{18}H_{11}N_3O_6$; F inst. = 270° (éthanol).

(b) Lactones **8** et **8'**. Le produit de la réaction, isolé comme précédemment après extraction au bicarbonate de sodium, contient selon les cas un mélange d'acides **7** et de lactones **8** ou uniquement ces dernières.

$R^1 = Ph$, $R^2 = R^4 = H$, $R^3 = CH_3$: la condensation effectuée en 1 h conduit à un mélange des composés **7** et **8** qui se transforme quantitativement en lactone après quelques jours à la température ambiante. Analyse, $C_{13}H_{11}NO_2$; $F = 121^\circ$ (éthanol); IR (Nujol ν cm^{-1}), 1714 ($C=O$), 2227 ($C\equiv N$).

$R^1 = Ph$; $R^2 = R^4 = H$, $R^3 = iC_3H_7$. Seule la lactone est mise en évidence. Analyse, $C_{15}H_{13}NO_2$; $F = 98^\circ$ (éthanol); IR (Nujol, ν cm^{-1}), 1720 ($C=O$), 2202 ($C\equiv N$).

$R^1 = Ph$, $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = CH_3$. La lactone cristallise lorsqu'on épuise la phase éthérée au bicarbonate de sodium. Analyse, $C_{14}H_{13}NO_2$; $F = 170^\circ$ (éthanol); IR (Nujol, ν cm^{-1}), 1710 ($C=O$), 2220 ($C\equiv N$). Après acidification de la solution bicarbonatée on isole l'acide α -cyanoacrylique **9** ($R^1 = Ph$, $R^2 = H$) pratiquement pur; $Rdt = 36\%$. Il est identifié par comparaison avec un échantillon authentique.¹¹

$R^1 = Ph$, $R^2 = H$, (R^3 , R^4) = Cyclohexyl. On fait les mêmes observations que dans le cas précédent. Lactone **8**: analyse; $C_{17}H_{17}NO_2$; $F = 170^\circ$ (éthanol); IR (Nujol, ν cm^{-1}), 1704 ($C=O$), 2218 ($C\equiv N$). Acide **9**: $Rdt = 42\%$.

$R^1 = R^2 = Ph$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$. On obtient le mélange des deux lactones épimères **8** et **8'**. **8**, peu soluble dans l'éther, est d'abord isolée puis **8'** en reprenant le résidu huileux par l'alcool à 95° . **8**, analyse $C_{19}H_{15}NO_2$; $F = 200^\circ$ (éther); IR (Nujol, ν cm^{-1}), 1716 ($C=O$), 2220 ($C\equiv N$). **8'**, $F = 114-115^\circ$ (éthanol); IR (Nujol, ν cm^{-1}), 1714 ($C=O$), 2220 ($C\equiv N$).

$R^1 = PhCH_2$, $R^2 = R^3 = Ph$, $R^4 = H$. Seul **8** est isolé du mélange des deux lactones par cristallisation dans l'alcool à 95° . Analyse, $C_{25}H_{19}NO_2$; $F = 180^\circ$ (éthanol) $Rdt = 30\%$; IR (Nujol, ν cm^{-1}), 1708 ($C=O$), 2220 ($C\equiv N$).

(c) Sels **13**. $R^1 = R^2 = R^3 = Ph$, $R^4 = H$. Il cristallise sous forme de sel de sodium au cours de la condensation ($Rdt = 31\%$). Il sera identifié après passage à l'acide puis à l'ester méthylique correspondant. De la solution obtenue après avoir essoré ce sel on isole l'acide α -cyanoacrylique **9** ($R^1 = R^2 = Ph$); $Rdt = 49\%$. Il est

identifié par comparaison avec un échantillon authentique.¹¹

Les autres sels sont préparés à partir des lactones **8** et **8'** préalablement isolées. L'étude est effectuée en RMN en traitant une solution de ces composés dans $CDCl_3$ par un excès de pipéridine (Tableau 3).

Le sel de pipéridinium **13a** ($R^1 = R^2 = Ph$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$) a seul été isolé par addition d'éther à sa solution dans le chloroforme. Analyse, $C_{24}H_{23}N_2O_2$; F inst. = 161° .

PRODUITS DE DUPLICATION 10 ET 12

La formation de ces dimères est mise en évidence lors des essais de condensation conduits avec l'ester α -cyanoacrylique **6** ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) et le malonitrile **11**.

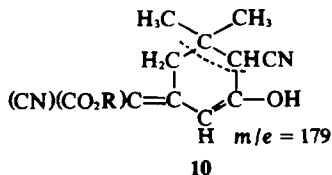
Lorsque l'on tente de condenser cette oléfine **6** (ester éthylque) avec l'acétone dans les conditions décrites précédemment on isole **10a**. Analyse, $C_{14}H_{16}N_2O_3$; $F = 135^\circ$ (éther-éther de pétrole); $Rdt = 81\%$.

L'évolution de l'ester méthylique correspondant, dans les mêmes conditions mais en l'absence de dérivé carbonyle, conduit à un second produit **10b**. Analyse, $C_{13}H_{14}N_2O_3$; $F = 178^\circ$ ($CHCl_3$ -éther de pétrole); $Rdt = 55\%$.

Les caractéristiques physicochimiques conduisent à attribuer une structure cyclohexonol **10** à ces composés. On interprète le dédoublement des signaux observés en RMN en admettant que **10a** et **10b** existent, tout au moins dans ces solutions, sous forme d'un mélange d'isomères géométriques (par rapport à la double liaison exocyclique).

IR $\left\{ \begin{array}{l} \text{10a 3175 épault (O-H), 2208 (C}\equiv\text{N);} \\ \quad \quad \quad 1708 (C=O); 1545 \text{ et } 1590 (C=C). \\ \text{(Nujol, } \nu \text{ cm}^{-1}) \text{ } \left\{ \begin{array}{l} \text{10b 3090 (O-H); 2206 et } 2243 (C}\equiv\text{N);} \\ \quad \quad \quad 1712 (C=O); 1536 \text{ et } 1586 (C=C). \end{array} \right. \end{array} \right.$

Spectrographie de masse: **10a**: pic $M^+ = 260$; 179 (Schéma ci-dessous); pic de base à $m/e = 151$ ($179-CO$); 107 ($151-CO_2$).



RMN (100 MHz, δ ppm/TMS).

	% relatif des isomères géométriques	$\diagdown CH-CN$	$(CH_3)_2C \diagleft$	-CH ₂ -(Système (AB))			-CO ₂ R	-CH=
				δ_A	δ_B	J_{AB} (Hz)		
10a	63	3-52	1-27	2-90	3-37	18-8	4-31(q) 1-37(t)	6-42
	37	3-52	1-27	2-61	2-85	18-8	4-31(q) 1-37(t)	7-54
10b	62	3-96	1-21 1-29	2-68	2-76	17-6	3-77	7-46
	38	3-96	1-18 1-26	2-87	3-33	17-6	3-77	6-29

10a, solvant $CDCl_3$; **10b**, solvant $(CD_3)_2CO$.

A une solution de 2×10^{-2} mole de dinitrile 11 et de 2×10^{-2} mole de benzaldéhyde dans 50 cm³ de méthanol, on ajoute 20 cm³ de soude N. Le milieu fortement coloré est étendu d'eau après 30 min et traité comme il est décrit précédemment.

Le seul produit isolé est 12. Analyse, C₂₂H₁₆N₄; F = 206° (alcool); Rdt = 53%; RMN (100 MHz, CD₃COCD₃, δ ppm/TMS): 8.34 (s, N—H); 1.89 (s, CH₃); 3.44 et 3.80 (d, J = 19.0 Hz, —CH₂—); IR (Nujol, ν cm⁻¹): 2194 et 2210 (C≡N). La formation de dimères de structure analogue est décrite à partir d'alcoylidène malononitriles.¹⁵

Il est possible d'interpréter la formation de ces dérivés 10 et 12 par une addition de Michael du carbanion allylique sur l'oléfine correspondante suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

PRÉPARATION ET PHOTOISOMÉRIISATION DES ESTERS 14

Esters 14 avec R¹ = Ph, R² = R³ = H, R⁴ = CH₃ et R¹ = R³ = Ph, R² = CH₃, R⁴ = H. Au sel de l'acide correspondant, en solution aqueuse saturée, est ajouté à la température ambiante un excès de diazométhane en solution étherée; le mélange est agité vigoureusement pendant 15 min; après décantation la phase étherée est évaporée.

Les autres esters 14 sont préparés de la manière suivante: une quantité stoechiométrique de diazométhane en solution étherée (0.5 mole/litre) est ajoutée à l'acide 7 en solution (0.1 mole/litre) dans l'éther à 0°. Les esters obtenus après évaporation de l'éther sont isolés à l'état cristallisé et analysés dans quelques cas.

R¹ = C₂H₅, R² = Ph, Analyse, C₁₇H₁₃NO₂; F = 90° (éthanol); R¹ = PhCH₂, R² = Ph, Analyse, C₂₀H₁₇NO₂; F = 130° (éthanol); R¹ = Ph, R² = PhCH=CPh, Analyse, C₂₇H₂₁NO₂; F = 165° (éthanol); R¹ = Ph, R² = furyl, Analyse, C₁₇H₁₃NO₂; F = 148°–150° (éthanol); R¹ = R³ = Ph, Analyse, C₁₉H₁₃NO₂; F = 83° (éthanol); R¹ = Ph, R³ = pNO₂Ph, Analyse, C₁₉H₁₃N₃O₄; F = 161–2° (éthanol); R¹ = pCH₃OPh, R² = Ph, Analyse, C₂₀H₁₇NO₂; F = 161° (éthanol).

Photoisomérisation des esters 14. Elles sont réalisées irradiation d'une solution benzénique (c = 0.04 mole/l) d'ester contenu dans un ballon de quartz par une lampe HANAU (brûleur TQ 81), la durée d'irradiation est de 3 h à la température d'ébullition du solvant. *Note:* La photoisomérisation de 14 (R¹ = pNO₂Ph, R³ = Ph) est observée spontanément à la température ambiante, en solution dans l'éther.

CONDENSATION DE KNOEVENAGEL

0.025 mole d'aldéhyde benzoïque et une quantité stoechiométrique d'ester α-cyanoacrylique 6 ou de son homologue dicyané 11 sont dissous dans 40 cm³ de dioxane. La solution est refroidie à 0° on ajoute alors goutte à goutte 0.5 cm³ de pipéridine en solution dans 5 cm³ de dioxane, sous bonne agitation. Le mélange réactionnel est alors abandonné à la température ambiante et à l'abri de la lumière (4 h pour le composé 16, 12 h pour 14). Etendu de 300 cm³ d'eau, le milieu réactionnel est épuisé à l'éther; les différentes fractions étherées sont jointes et lavées successivement avec 50 cm³ d'HCl N, 50 cm³ de bicarbonate de sodium N et 50 cm³ d'eau. Après séchage et évaporation du solvant le diène cherché est recristallisé. Composé 16 Analyse, C₁₈H₁₂N₂; F = 121° (éthanol), Rdt 60%. Composé 14 précédemment caractérisé. Rdt 52% (isomère E,E; F = 83°) Dans les mêmes conditions le composé 6 (R¹ = C₂H₅, R² = H) et le benzaldéhyde ne réagissent pas.

DÉCARBOXYLATION DE L'ACIDE 7 (R¹ = R³ = Ph)

Un mélange de 5 g d'acide et de 0.5 g d'acétate de cuivre dans 50 cm³ de pyridine est maintenu 5 h à reflux. Le milieu refroidi est étendu d'éther et abondamment lavé à l'acide avant d'être séché. L'huile obtenue après élimination du solvant laisse cristalliser le dérivé 17 lorsqu'elle est reprise à l'éther de pétrole (Rdt 40%). 17 Analyse; C₁₇H₁₃N; F = 60°. RMN (CDCl₃, δ ppm/TMS; J en Hertz): 5.48 (s, H_a); 7.00 (d, H_b); 6.54 (d, H_b, J_{ab} = 17). IR (Nujol, ν cm⁻¹) 2205 (C≡N), 1616 (C=C).

BIBLIOGRAPHIE

- J. Martelli et R. Carrié, *C. R. Acad. Sci., Paris*, C 274, 1222 (1972)
- J. Martelli, M. Bargain et R. Carrié, *C. R. Acad. Sci., Paris* C 276, 523 (1973)
- G. Jones, 'Organic Reactions' XV, p. 274 et suivantes. Wiley, New York, London (1967)
- L. Higginbotham et A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* 2823 (1922)
- G. Wittig et H. Hartman, *Ber.* 72B, 1387 (1939)
- M. Coehen et M. Pestemer, *Z. Elektrochem.* 57, 785 (1953)
- A. Quiniou et M. Lozac'h, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1171 (1963)
- D. Molho et M. Giraud, *Ibid.* 4447 (1969)
- D. Danion et R. Carrié, *Tetrahedron Letters* 3219 (1971)
- H. Le Moal, R. Carrié, A. Foucaud, M. Bargain et C. Sevellec, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1033 (1966)
- H. Le Moal, R. Carrié, A. Foucaud, R. Danion-Bougot et C. Gadreau, *Ibid.* 2156 (1968); S. Patai, *The Chemistry of Alkenes*, Interscience, New York, (1964)
- J. Scheiber et F. Meisel, *Ber.* 48, 238 (1915)
- S. Birch et G. Kon, *J. Chem. Soc.* 2444 (1923)
- M. Igarashi, H. Midorikawa et S. Aoyama, *J. Sci. Research Inst. (Tokyo)* 52, 105 (1958)
- M. Weir et J. Hyne, *Can. J. Chem.* 42, 1440 (1964)
- M. F. Ansell et M. Palmer, *Quart. Rev.* 18, 211 (1964)
- F. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1346 (1949)
- M. Giraud et D. Molho, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2651 et réfs citées (1970)
- P. R. Jones, *Chem. Rev.* 461 (1962)
- U. E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon et S. Sternhell, *Tetrahedron* 25, 691 (1969)
- U. E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon et S. Sternhell, *Ibid.* 25, 2023 (1969)
- A. W. Burgstahler, D. E. Walker, JR., J. P. Kuebrich et M. L. Schowen, *J. Org. Chem.* 37, 1272 (1972)
- W. S. Johnson et G. H. Daub, *Organic Reactions* V1, Ch. 1. Wiley, New York (1957)
- W. S. Johnson, A. Mc Closey et D. Dunningan, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 514 (1950)
- J. Le Ludec, D. Danion et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, p. 3895 et réfs citées (1966)
- D. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry* Chap. V. Academic Press, New York (1965)
- A. Kulkarni, A. Pandit, H. Shroff, B. Hosangadi, M. Kattrak, A. Kiwadkar et B. Ginde, *Indian J. Chem.* 2443 (1964)
- W. Awad, F. Baddar, F. Fouli, S. Omran et M. Selim, *J. Chem. Soc.* 507 (1968)
- P. D. Gardner et R. L. Brandon *J. Org. Chem.* 22 1704 (1957)
- J. P. Almange et R. Carrié, *C. R. Acad. Sci., Paris* 257, 1781 (1963)
- E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 1168 (1953)