

REACTIVITE DANS LA SERIE DU METHYLENECYCLOPROPANE—III^a

ISOMERISATION THERMIQUE D'ACETATES; APPLICATION A LA SYNTHESE DE NOUVEAUX SYSTEMES HOMOALLYLIQUES

G. LEANDRI, H. MONTI et M. BERTRAND

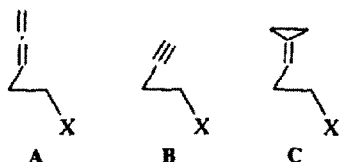
Laboratoire associé au CNRS n° 109, Université d'Aix-Marseille, Place V. Hugo, 13003-Marseille, France

(Received in France 3 May 1974; Received in the UK for publication 29 May 1974)

Résumé—Dans le cadre d'une étude de nouveaux systèmes homoallyliques nous proposons une synthèse d'alkylidèncyclopropanes fonctionnalisés basée sur la transposition thermique de dérivés du méthylèncyclopropane.

Abstract—New homoallylic systems are studied, including a synthesis of functionalised alkylidèncyclopropanes based on the thermal rearrangement of emethylèncyclopropanes.

L'étude des transpositions apparentées à la transposition homoallylique reste un problème d'actualité et nombre de travaux fondamentaux ont été consacrés récemment aux systèmes homoalléniques¹ et homopropargyliques² dérivant des substrats de base A et B.



L'intérêt synthétique certain de ces réactions justifie l'élaboration de nouveaux systèmes insaturés susceptibles de donner lieu à des participations de doublets π au cours de réactions de solvolysse par exemple. Les substrats dérivant du squelette fondamental C constituent un modèle nouveau dont il serait utile d'apprécier la capacité de participation comparativement aux composés homoalléniques et homopropargyliques.

Parmi les voies d'accès possibles aux composés de type C, l'isomérisation thermique des méthylèncyclopropanes fonctionnalisés³ est apparue comme une solution possible, vu les nombreux travaux qui ont été consacrés à ce problème.⁴⁻²¹

On peut rendre compte des résultats expérimentaux en admettant que les dérivés du méthylèncyclopropane se transposent thermique-

ment selon un processus ($\pi_2s + \sigma_2a$) théoriquement permis par les règles de Woodward et Hoffmann²² et donnent les alkylidèncyclopropanes correspondants (Fig 1)

RESULTATS ET DISCUSSION

Nous avons soumis à l'isomérisation thermique les deux acétates **1a** et **1c** obtenus à partir des alcools primaires correspondants et les deux acétates **1b** et **1d** provenant d'alcools secondaires.²³ L'expérience est conduite en phase vapeur par passage à travers un four chauffé 250°C.

Les produits obtenus sont analysés et séparés par CPV sur colonne Carbowax 20 M (Fig 2).

Dans le cas de **1a** trois composés sont mis en évidence, le premier produit élué (81%) étant constitué par un mélange d'acétate de départ **1a** et d'acétate transposé **2a** (E); le second (5%) est l'isomère Z de **2a** et le troisième (14%) un produit transposé de squelette différent **3a**. Le mélange **1a** + **2a** (E) est réduit par AlLiH₄ et l'alcool **4a** (E) (50% du mélange) peut alors être séparé par CPV préparative (colonne Carbowax 20M) de l'alcool correspondant à l'acétate de départ.

La transposition thermique de **1b** conduit à quatre composés séparables qui sont dans l'ordre l'acétate de départ **1b** (15%) les deux isomères de **2b** (E) (74%) et (Z) (3%), et **3b** qui est en fait un mélange de diastéréoisomères (*vide infra*). La réduction par AlLiH₄ de l'acétate **2b** (E) conduit à l'alcool correspondant **4b** (E).

L'analyse chromatographique des produits formés par isomérisation thermique de **1c** et **1d** fait apparaître la présence de trois constituants. Dans le premier cas, il s'agit respectivement d'un reste de **1c** (31%), d'un mélange **2c** (E) + **2c** (Z) non séparables (50%) et de **3c** (19%),* dans le second cas, on a en

*Parties I et II, *Tetrahedron* 30, 283 et 289 (1974).

*Dans les deux cas, **3** est souillé d'un composé provenant certainement de l'ouverture du cycle à cinq chaînons. Dans le cas de **3c** ce produit peut être séparé difficilement en CPV (son spectre de RMN montre la présence de protons vinyliques et l'absence de protons attribuables au cyclopentane) mais des essais de séparation sur plusieurs colonnes dans le cas de **3d** se sont révélés infructueux.

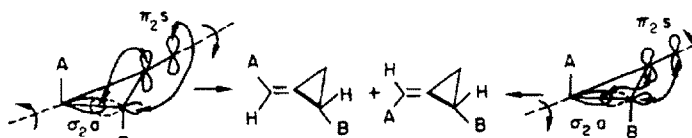


Fig 1.

premier lieu **1d** (20%), puis **2d(E)** + **2d(Z)** (51.5%) et enfin **3d** (28.5%).*

La réduction par AlLiH_4 des mélanges d'isomères **2** donne les alcools correspondants **4c** (*E*) et **4d** (*E*) et **4e** (*Z*) dans les rapports respectifs 83.5 : 16.5 et 81 : 19. Dans les deux cas, les alcools *E* et *Z* sont facilement isolés à l'état pur par CPV (colonne Carbowax 20M).

Les différents produits de thermolyse obtenus replacés dans les mêmes conditions expérimentales demeurent pratiquement inchangés.

Les attributions de configuration, relatives aux produits de thermolyse sont basées sur l'étude des spectres de RMN.

Pour les composés **2**, nous avons admis, en accord avec la théorie, que le couplage transoïde proton oléfinique H^a -protons cyclopropaniques H^c était supérieur au couplage cisoidé pour les angles impliqués dans les structures proposées.^{24,25} Cette proposition se vérifie également dans le cas des produits de transposition de l'ester de Feist où l'on trouve le même enchaînement.¹⁵ Tous les composés **2** (*E*) d'une part et **2** (*Z*) d'autre part présentent les mêmes figures de couplage en ce qui concerne le groupement alkylidénecyclopropanique (Fig 3).

L'analyse complète avec découplage de spin a été effectuée sur les isomères **2a**. Dans le cas de **2a** (*E*)† sous irradiation des deux protons allyliques $-\text{CH}_2^b$, le proton éthylénique transoïde donne un triplet et les deux protons cyclopropaniques un doublet ($J_{ac} = J_{ca} = 2.2$ Hz) d'autre part, si le proton éthylénique est irradié, les protons cyclopropaniques donnent un triplet ($J_{cb} = 1.2$ Hz) et les protons du méthylène un triplet détriplé ($J_{bd} = 6.6$ Hz, $J_{bc} = 1.2$ Hz).

Dans le cas de **2a** (*Z*), par irradiation des deux protons allyliques $-\text{CH}_2^b$, le proton éthylénique cisoidé conduit à un triplet et les deux protons cyclopropaniques à un doublet ($J_{ac} = J_{ca} = 1.5$ Hz); de plus, l'irradiation du proton oléfinique simplifie le signal des protons cyclopropaniques qui apparaissent sous forme d'un triplet ($J_{cb} = 1.5$ Hz), les protons du méthylène donnant un triplet détriplé ($J_{bd} = 6.6$ Hz, $J_{bc} = 1.5$ Hz). La détermination de la stéréochimie des produits **2** par mesure des constantes de couplage est consignée dans le Tableau 1.

Le spectre de RMN de **3a** et **3c** (après élimination

Tableau 1. Détermination de la stéréochimie des alkylidène cyclopropanes par mesure des constantes de couplage $J(\text{Hz})$ en RMN (δ ppm)

	H^a	H^b	H^c	J
2a (<i>E</i>)	5.70 triplet détriplé	2.40 quadruplet détriplé	0.87 doublet détriplé	6.6(ab) 2.2(ac) 1.2(bc)
2a (<i>Z</i>)	5.55 triplet détriplé	2.40 quadruplet détriplé	0.88 quadruplet	6.6(ab) 1.5(ac) 1.5(bc)
2b (<i>E</i>)	5.67 triplet détriplé 5.52	2.32 triplet détriplé 2.32	0.85 doublet détriplé 0.88	6.4(ab) 2.2(ac) 1.3(bc) 6.4(ab)
2b (<i>Z</i>)	triplet détriplé	triplet détriplé	quadruplet	1.4(ac) 1.4(bc)

Pour les composés **2c** et **2d**, les acétates ne sont pas séparables en CPV. La mesure de J est effectuée sur les alcools correspondants (voir partie expérimentale)

par CPV de l'impureté attribuable à l'ouverture du cyclopentane) confirme bien les structures proposées mais il montre que le composé **3b** n'est pas un produit unique.‡ Après réduction par AlLiH_4 (Fig 4) on sépare facilement par CPV (colonne Carbowax 20M) deux alcools diastéréoisomères **5** dans les proportions 50 : 50.

Les alcools présentent des spectres IR et de RMN très voisins et compatibles dans les deux cas avec la même formule. Le fait que ces composés constituent un couple de diastéréoisomères a été confirmé en oxydant chacun d'eux séparément, opération qui détruit le centre asymétrique situé au niveau du carbone fonctionnel. Dans les deux cas, on obtient la même cétone racémique **6** (Fig 4).

Les études relatives à la transposition thermique de substrats optiquement actifs ont montré que l'intermédiaire ou l'état de transition primitivement formé pourrait être un radical orthogonal.^{15,19} Nos résultats expérimentaux s'accordent avec cette conclusion (Fig 5).

En effet, la méthode utilisée pour la synthèse des alcools précurseurs des esters **1** comporte deux étapes: La réduction des gemdibromométhyléthylénecyclopropanes **I** par $n\text{Bu}_3\text{SnH}^{26}$ qui donne le monobromure **II** (\pm). Le passage au lithien correspondant par échange halogène métal suivi du traitement par un oxiranne³ [oxyde d'éthylène pour **1a** et **1c**, oxyde de propylène pour **1b** et **1d**], réaction

* La présence de l'isomère **1a** n'est pas gênante pour l'analyse des protons considérés.

‡ C'est également vrai pour **3d**, mais la présence d'impuretés rend les problèmes de séparation et d'interprétation difficiles à résoudre.

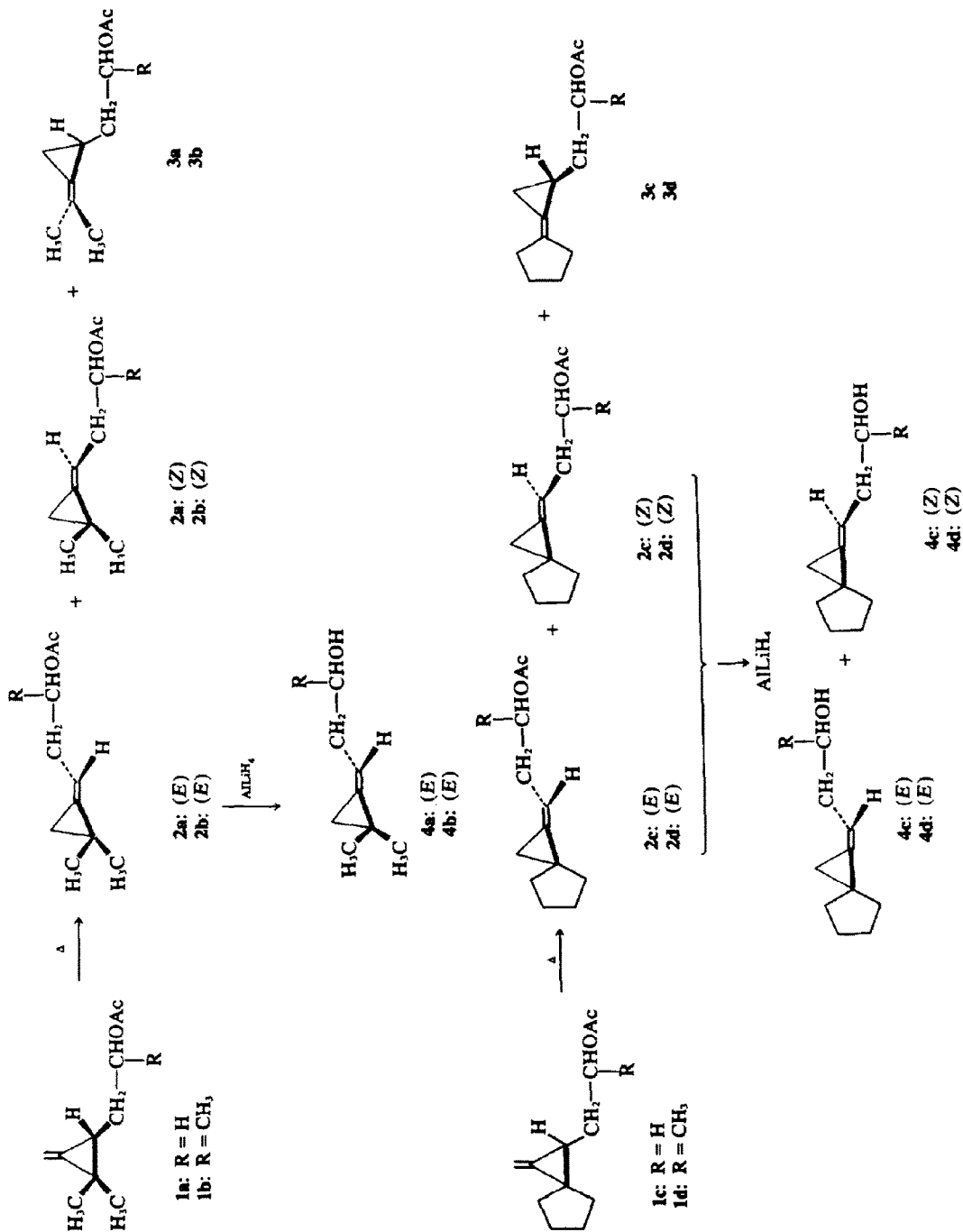


Fig. 2.

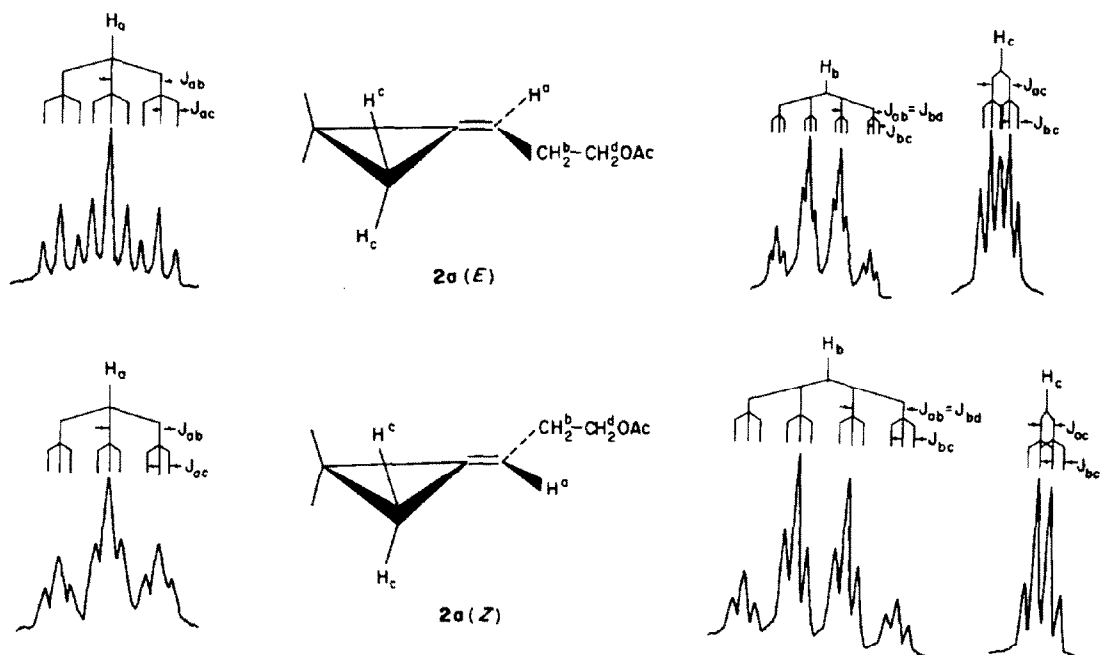


Fig 3. Spectre de RMN type du groupement alkylidèncyclopropanique dans le cas particulier de 2a.

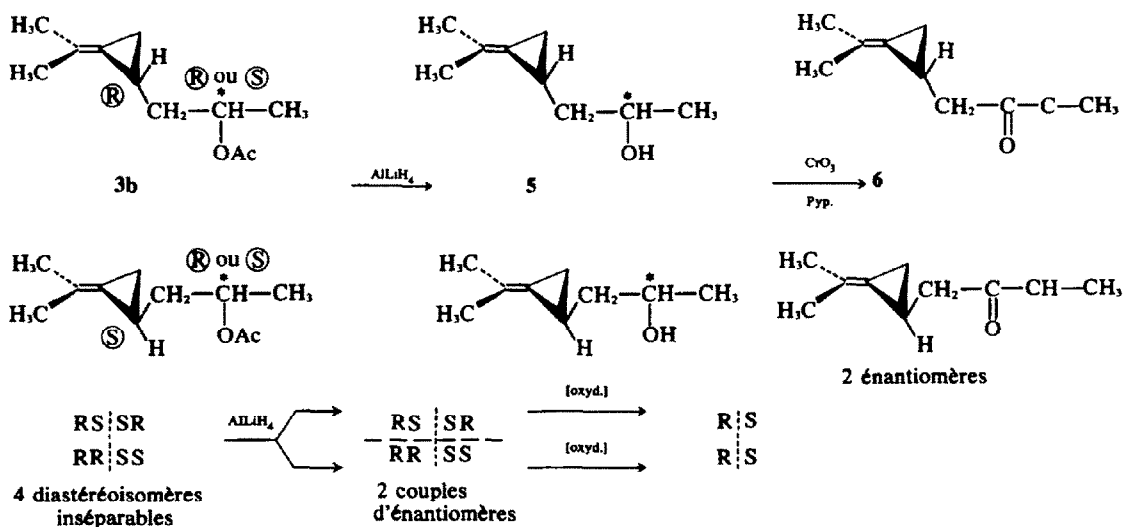


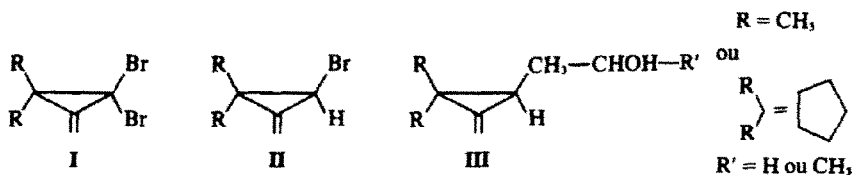
Fig 4.

qui introduit un nouveau centre asymétrique R ou S dans les carbinols III où R' = CH₃.

Ces alcools III et leurs esters constituent donc en fait un mélange 1 : 1 de deux racémiques R,S + S,R et R,R + S,S. Les deux couples diastéréoisomères que sont les acétates 1b et 1d non séparables par CPV donnent par transposition sigmatropique [1.3] thermique (à côté d'autres produits) un mélange d'acétates transposés (Fig 5) conduisant, après

réduction, à deux couples d'alcools diastéréoisomères maintenant séparables par CPV (Carbowax 20M). Chaque couple pris séparément donne par oxydation (et destruction du carbone asymétrique extérieur au cycle) la même cétone racémique 6 (spectres IR et de RMN identiques).

En ce qui concerne la formation largement prépondérante des isomères géométriques 2 (E) par rapport à 2 (Z), on peut le justifier par la gêne stérique



qui se manifeste dans l'état de transition précurseur du diradical intermédiaire dans lequel le substituant X le plus volumineux du carbone asymétrique intracyclique est tourné vers l'intérieur. Cet effet favorise le sens d'ouverture qui envoie ce substituant X vers l'extérieur (Fig 5).

cours et les résultats obtenus feront l'objet d'une publication ultérieure.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés avec des spectromètres Varian A-60 et XL-100, le tétraméthyl-

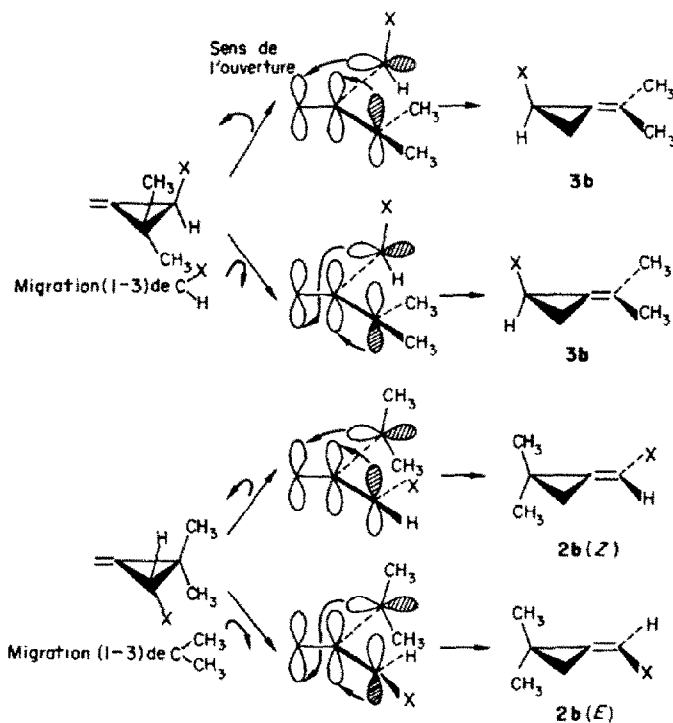


Fig 5. Modèle d'ouverture suivant le processus $(\pi_{2s} + \sigma_{2a})$ dans le cas d'un énantiomère donné de 1b ($X = -CH_2-CH-CH_3$)

OAc

CONCLUSION

L'isomérisation thermique des méthylèncyclopropanes fonctionnalisés constitue en définitive une méthode de synthèse valable des substrats homoallyliques apparentés au modèle C que nous nous proposons de préparer. Si l'interconversion $3 \rightleftharpoons 2$ se révélait possible à plus haute température [comme cela a été observé dans d'autres cas²⁷] le rendement de la conversion $1 \rightleftharpoons 2$ pourrait être amélioré et la méthode proposée aurait une valeur accrue.

L'étude cinétique et stéréochimique de la solvolysé des substrats apparentés à C est maintenant en

silane étant utilisé comme référence interne; la position des signaux est donnée en δ (ppm) [symbolisme: s: singulet; d: doublet; t: triplet; m: multiplet]. Les spectres IR ont été effectués avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les bandes principales sont seules indiquées (F: bande forte; m: bande moyenne; f: bande faible). Les chromatographies en phase vapeur ont été faites sur un appareil F et M 720 utilisant l'hélium comme gaz vecteur. Les analyses centisémales ont été effectuées et sont en accord avec les structures proposées.

Synthèse des acétates 1

Le mode opératoire de la synthèse des alcools précurseurs des acétates de départ sera décrit en détail dans

un prochain mémoire (pour le schéma réactionnel voir ref 3). 50 mmole d'alcool sont introduites dans un ballon de 100 cm³ équipé d'une agitation magnétique, d'un piège à chlorure de calcium et contenant un mélange de 25 cm³ d'anhydride acétique et 25 cm³ de pyridine anhydre fraîchement distillée. La réaction est poursuivie 10 h à température ambiante, puis le contenu du ballon est jeté sur de la glace pilée et extrait par un mélange pentane-ether. Après lavage à l'eau acidulée, la phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre. Le solvant est chassé et le résidu transvasé rapidement sous vide (aux environs de 40°C sous 0.2 mm Hg). Les rendements sont quantitatifs. IR (film) (cm⁻¹) de **1a**: 3060 (m), 1740 (FF), 1240 (FF), 1040 (FF), 885 (F); RMN (CCL₄): 5.23 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.17 et 1.10 (2s, 6H). IR (film) (cm⁻¹) de **1b**: 3060 (m), 1730 (FF), 1240 (FF), 885 (F); RMN (CCL₄): 5.22 (m, 2H), 4.92 (sext., 1H), 1.97 (s, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.17 et 1.08 (2s, 6H). IR (film) (cm⁻¹) de **1c**: 3060 (f), 1740 (FF), 1240 (FF), 1040 (F), 885 (m); RMN (CCL₄): 5.19 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.67 (massif, 8H). IR (film) (cm⁻¹) de **1d**: 3060 (m), 1740 (FF), 1240 (FF), 885 (F); RMN (CCL₄): 5.20 (m, 2H), 4.92 (sext., 1H), 1.95 (s, 3H), 1.67 (massif, 8H), 1.22 (d, 3H).

Thermolyse des acétates 1: séparation et identification des produits.

Le produit à isomériser est vaporisé sous pression réduite; la vapeur passe dans une colonne de pyrex de 25 cm de long et 0.5 cm de diamètre intérieur remplie d'anneaux de tantale et chauffée électriquement à une température de 250 ± 2°C. Le liquide provenant de la condensation de la vapeur est analysé par CPV (colonne Carbowax 20M). Le rendement optimal en produits **2** est obtenu par trois passages dans les mêmes conditions. Lorsqu'il est nécessaire d'effectuer la réduction des acétates, en particulier pour la séparation des produits (voir partie théorique), celle-ci est réalisée par AlLiH₄ dans l'éther anhydre à -20°C. *Cas de 1a*: IR (film) (cm⁻¹) de **4a** (E): 3320 (FF), 3030 (m), 1050 (F); RMN (CCL₄): 5.72 (t. détripilé, 1H), 3.60 (t, 2H), 2.33 (qua. détripilé, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.85 (d. détripilé, 2H). IR (film) (cm⁻¹) de **2a** (Z): 3040 (m), 1740 (FF), 1240 (FF), 1040 (F); RMN (CCL₄): 5.55 (t. détripilé, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.40 (qua. détripilé, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 0.88 (qua., 2H). IR (film) (cm⁻¹) de **3a**: 1740 (FF), 1240 (FF), 1030 (F); RMN (CCL₄): 4.03 (t, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.77 (s. élargi, 6H).

Cas de 1b: IR (film) (cm⁻¹) de **2b** (E): 3040 (f), 1730 (FF), 1240 (FF); RMN (CCL₄): 5.67 (t. détripilé, 1H), 4.90 (sext., 1H), 2.32 (t. détripilé, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.15 (s, 6H), 0.85 (d. détripilé, 2H). IR (film) (cm⁻¹) de **2b** (Z): 3040 (f), 1740 (FF), 1240 (FF); RMN (CCL₄): 5.52 (t. détripilé, 1H), 4.83 (sext., 1H), 2.32 (t. détripilé, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.18 (s, 6H), 0.88 (qua., 2H). IR (film) (cm⁻¹) de **4b** (E): 3330 (FF), 3040 (f), 1080-1130 (F); RMN (CCL₄): 5.73 (t. détripilé, 1H), 3.80 (sext., 1H), 2.22 (t. détripilé, 2H), 1.13 (d, 3H), 1.15 (s, 6H), 0.83 (d. détripilé, 2H). IR (film) (cm⁻¹) de **5** élué le premier sur carbowax 20M (voir Fig 4 et partie théorique): 3340 (FF), 3040 (m), 1080-1140 (F); RMN (CCL₄): 3.82 (sext., 1H), 1.78 (s. élargi, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.17 (d, 3H). IR (film) (cm⁻¹) de **5** élué le second sur Carbowax 20M: 3340 (FF), 3040 (m), 1080-1140 (F); RMN (CCL₄): 3.80 (sext., 1H), 1.77-1.75 (2s élargis, 6H), 1.17 (d, 3H). IR (film) (cm⁻¹) de **6**: 3040 (m), 1720 (FF); RMN (CCL₄): 2.38-2.28 (2s

élargis, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.77-1.75 (m, 6H), 1.60 (m, 1H), 1.20 (nm 1H), 0.65 (m, 1H).

Cas de 1c: IR (film) (cm⁻¹) de **4c** (E): 3340 (FF), 3040 (f), 1050 (FF); RMN (CCL₄): 5.68 (t. détripilé, 1H, J = 6.4 et J = 2.2), 3.62 (t, 2H, J = 6.4), 2.33 (qua. détripilé, 2H, J = 6.4 et J = 1.1), 1.67 (massif, 8H), 1.0 (d. détripilé, 2H). IR (film) (cm⁻¹) de **4c** (Z): 3340 (FF), 3040 (f), 1050 (FF); RMN (CCL₄): 5.57 (t. détripilé, 1H, J = 6.4 et J = 1.5), 3.58 (t, 2H, J = 6.4), 2.33 (qua. détripilé, 2H, J = 6.4 et J = 1.5), 1.67 (massif, 8H), 1.0 (qua., 2H). IR (film) (cm⁻¹) de **3c**: 3030 (f), 1740 (FF), 1040 (F); RMN (CCL₄): 4.07 (t, 2H), 2.30 (massif, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.70 (massif).

Cas de 1d: IR (film) (cm⁻¹) de **4d** (E): 3340 (FF), 3035 (m), 1080-1130 (F); RMN (CCL₄): 5.70 (t. détripilé, 1H, J = 6.4 et J = 2.2), 3.80 (sext., 1H), 2.24 (t. détripilé, 2H, J = 6.4 et J = 1.2), 1.70 (massif, 8H), 1.14 (d, 3H), 0.98 (d. détripilé, 2H). IR (film) (cm⁻¹) de **4d** (Z): 3340 (FF), 3040 (f), 1080-1140 (F); RMN (CCL₄): 5.60 (t. détripilé, 1H, J = 6.4 et J = 1.5), 3.76 (sext., 1H), 2.24 (t. détripilé, 2H, J = 1.5), 1.70 (massif, 8H), 1.17 (d, 3H), 1.04 (qua., 2H).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. Santelli, Thèse, Marseille (1972) et ref. citées
- ²R. P. Garry, Thèse, Clermont (1973) et ref. citées
- ³G. Leandri, H. Montiet M. Bertrand, *C. R. Acad. Sci. Paris* **271**, 560 (1970)
- ⁴M. G. Ettlinger, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5805 (1952)
- ⁵E. F. Ullmann, *Ibid.* **81**, 5316 (1959) et **82**, 506 (1960)
- ⁶E. F. Ullmann et W. J. Fanshawe, *Ibid.* **83**, 2379 (1961)
- ⁷John P. Chesick, *Ibid.* **87**, 2720 (1963)
- ⁸J. C. Shields, B. A. Shoulders, J. F. Krause, C. L. Osborn et P. D. Gardner, *Ibid.* **87**, 3026 (1965)
- ⁹J. K. Crandall et D. R. Paulson, *Ibid.* **88**, 4302 (1966)
- ¹⁰A. Bezaguet et M. Bertrand, *C. R. Acad. Sci. Paris* **262**, 1967 (1966)
- ¹¹Joseph J. Gajewski, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7178 (1968)
- ¹²T. Sanjiki, H. Kato et M. Ohta, *Chem. Comm.* 496 (1968)
- ¹³John C. Gilbert et James R. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2168 (1970)
- ¹⁴M. Jones, M. E. Hendrick, J. C. Gilbert et J. R. Butler *Tetrahedron Letters* 845 (1970)
- ¹⁵W. von E. Doering et H. D. Roth, *Tetrahedron* **26**, 2825 (1970)
- ¹⁶H. D. Roth, *J. Am. Chem. Soc., Div. Petrol. Chem. Prepr.* **15**, (1), B19-B26 (1970)
- ¹⁷J. F. Olsen et S. Z. Kang, *J. Mol. Struct.* **9**, 315 (1971)
- ¹⁸M. J. S. Dewar et J. S. Wasson, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3081 (1971)
- ¹⁹J. J. Gajewski, *Ibid.* **97**, 4450 (1971)
- ²⁰W. von E. Doering et L. Birdaeuan, *Tetrahedron* **29**, 499 (1973)
- ²¹W. W. Schoeller, *Tetrahedron Letters* 2043 (1973)
- ²²R. B. Woodward et R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **8**, 781 (1969)
- ²³G. Léandri, H. Monti et M. Bertrand, *Bull. Soc. Chim.* sous presse. Pour un note préliminaire voir ref. 3
- ²⁴G. P. Newsoroff et S. Sternhell, *Tetrahedron Letters* 6117 (1968)
- ²⁵J. L. Pierre, M. Vidal et P. Arnaud, *Bull. Soc. Chim.* 1544 (1970)
- ²⁶G. Léandri, H. Monti et M. Bertrand, *Tetrahedron* **30**, 283 (1974)
- ²⁷A. Bezaguet, Thèse, Marseille (1967)