

ETUDE DE LA CYCLOADDITION DU DIMETHYLCETENE AUX ALLENES—II

STEREOCHIMIE

M. BERTRAND* et J.-L. GRAS

Laboratoire associé au C.N.R.S. no 109, Place Victor Hugo, 13003 Marseille, France

et

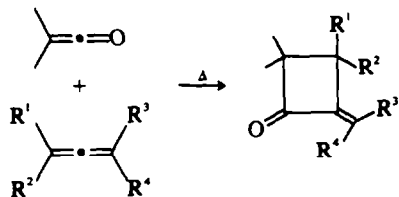
J. GORE

Laboratoire de Chimie Organique, Université de Lyon, Boulevard du 11 Novembre 1918,
69100 Villeurbanne, France

(Received in France 16 July 1974; received in the UK for publication 7 October 1974)

Abstract—The thermal cycloaddition of dimethylketene to various partially resolved chiral allenes leads to optically active alkylidencyclobutanones. Accordingly, the reaction is at least stereoselective. Using a 1,3 disubstituted allene of *R* configuration, one obtains an adduct of *R* configuration at the newly formed asymmetric carbon, whether the adduct is obtained as a pure *E* isomer or an *E* and *Z* mixture.

Dans un précédent mémoire¹ nous avons montré que la cycloaddition thermique du diméthylcétène aux diènes cumulés constituait un mode de préparation des alkylidène-cyclobutanones:



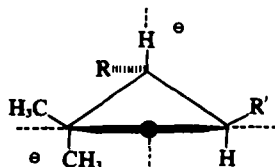
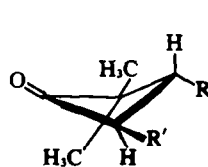
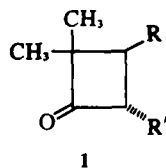
L'intérêt en synthèse de cette réaction provient de ses bons rendements et des caractéristiques suivantes: c'est une cycloaddition-1,2 tant au niveau du cétène qu'au niveau de l'allène; elle conduit uniquement à des cyclobutanones; et elle est régiospécifique. Le carbone central de l'allène se lie toujours au carbone du carbonyle du cétène; le produit de réaction est dans tous les cas la cétone conjuguée.

Une étude a été entreprise en vue de déterminer le mécanisme de cette cycloaddition, en particulier pour tenter de trancher entre un mécanisme concerté et un mécanisme mettant en jeu un intermédiaire bi-ionique ou bi-radicalaire. Ce choix nécessite la connaissance de la stéréochimie de la réaction; celle-ci a pu être étudiée en effectuant la cycloaddition du diméthylcétène et d'allènes optiquement actifs de configuration absolue connue.

En effet, un certain nombre d'allènes dialkylés en 1,3 ont été dédoublés ou asymétriquement synthétisés; leurs configurations absolues sont connues et leur pureté optique a été déterminée dans quelques cas. La règle de Lowe² applicable au signe du pouvoir rotatoire, ou la règle

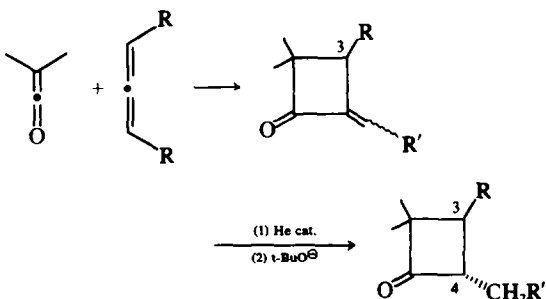
des quadrants de Crabbe, Moore *et al*³ applicable au signe de l'effet Cotton permettent (de manière plus sûre pour la seconde méthode) d'établir la configuration absolue *R* ou *S* d'un allène optiquement actif. Il n'existe pas de règle basée sur les propriétés optiques qui permette de fixer de façon sûre la configuration absolue de cétones conjuguées optiquement actives. La règle des octants⁴ ne s'applique pas en général à de telles cétones. Par exemple, une étude des effets Cotton associés à la transition $n \rightarrow \pi^*$ de diverses cyclohexénones a montré que ces composés suivent une règle des octants inversée.⁵ Par contre, aucune étude n'a été faite sur les alkylidène-cyclobutanones.

Toutefois, Conia et l'un d'entre nous ont montré que la règle des octants pouvait être étendue aux cyclobutanones saturées. Par exemple, le signe de l'effet Cotton de diverses cyclobutanones de structure 1 permet de conclure à la non-planéité du cycle de ces composés et à l'existence d'une conformation privilégiée où *R* et *R'* sont en positions pseudo-équatoriales.⁶



Dans le cas représenté ci-dessus, la cyclobutanone **1** aurait un DC négatif déterminé par la projection de *R'* dans l'octant supérieur droit.

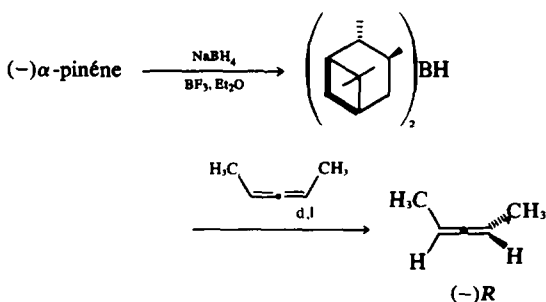
De telles cyclobutanones peuvent aisément être obtenues par hydrogénation catalytique des adduits diméthylcétène + allène disubstitué en 1,3 suivie d'une mise en équilibre en milieu basique qui donne à peu près exclusivement l'isomère disubstitué en 3-4 dans la configuration trans.



Le signe du DC de la trans cyclobutanone obtenue par cette voie va donc permettre de fixer sans ambiguïté la configuration absolue de ses carbones 4 et 3 et d'en déduire celle du carbone 3 de l'alkylidène cyclobutanone **2**.

PREPARATION DES ALLENES OPTIQUEMENT ACTIFS

Parmi les diverses méthodes décrites dans la littérature pour préparer des allènes optiquement actifs,⁷ nous avons choisi la plus rapide mise au point par Waters et Caserio⁸ et qui consiste en un dédoublement partiel cinétique au moyen du diisopinocampényldiborane utilisé en défaut. Celui-ci réagit préférentiellement avec un des énantiomères pour conduire à un produit d'hydrobororation; l'hydrocarbure résiduel est alors enrichi en l'autre énantiomère. La configuration de l'allène obtenu dépend de celle du pinène utilisé pour préparer le borane chiral; par exemple:



Cette réaction présente l'avantage de donner à volonté l'un ou l'autre des deux énantiomères de l'allène en choisissant le pinène de départ. Elle présente par contre l'inconvénient de donner ces composés avec un pourcentage d'excès énantiomérique faible. Les allènes suivants ont été préparés par cette méthode: (-) *R* diméthyl-1,3 allène **3**; (-) *R* ditertiobutyl-1,3 allène **4**; (-) *S*

cyclononadiène-1,2 **5**; (+) *R* cyclotridécadiène-1,2 **6**; (+) *R* bicyclo[7,1,0]décadiène-4,5 **7**. Les configurations absolues de **3** et **4** étaient connues et se déduisent de l'application de la règle de Lowe.² Celle de **5** a fait l'objet de controverses; elle a pu récemment être démontrée par dichroïsme circulaire:³ la règle de Lowe n'est pas applicable à cet allène cyclique et l'isomère lévogyre possède une configuration *S*.

Les allènes cycliques **6** et **7** n'avaient jamais jusqu'ici été dédoublés et leurs configurations absolues étaient indéterminées. Leurs structures étant homologues de celle du cyclononadiène-1,2, on pouvait prévoir qu'une identité de signe du pouvoir rotatoire correspondrait à une identité de configuration absolue. De plus, il existe entre le pouvoir rotatoire de l' α -pinène engagé dans le dédoublement et la configuration de l'allène obtenu, une corrélation que l'on doit pouvoir utiliser, à savoir: (-) pinène donne (-) *R* **3**; (-) *R* **4**; (+) *R* **5** donc des allènes de configuration *R*; (+) pinène donne (+) *S* **3**; (-) *S* **5** donc des allènes de configuration *S*. On attend donc de l'utilisation du (-) pinène dans le dédoublement de **6** et **7** l'obtention de ces hydrocarbures dans la configuration *R*. Le DC de deux allènes **6** et **7** a été étudié afin de vérifier cette attribution: **6** ne présente pas d'effet Cotton notable entre 200 et 250 nm alors que celui de **7** est positif ($\Delta\epsilon_{232}^{\text{hexane}} = +0.13$).

La règle des quadrants de Crabbe, Moore *et al.*³ a été appliquée à **6**; les diagrammes sont représentés sur la Fig 1.






Compte tenu de son mode d'obtention (addition stéréospécifique de carbènes sur le cyclooctadiène), la jonction des cycles dans **7** ne peut être que *cis*. L'examen des modèles moléculaires montre que la conformation *exo* est probablement privilégiée: le signe positif de l'effet Cotton s'explique en attribuant une configuration *R* à ce composé. L'absence d'effet Cotton dans le cas du cyclotridécadiène-1,2 **6** peut trouver son explication dans le fait que la grande mobilité conformationnelle de ce composé entraîne l'apparition successive des divers groupes méthylène dans des secteurs de signes opposés provoquant un affaiblissement notable de l'effet Cotton (La mesure des pouvoirs rotatoires semble de plus indiquer une pureté optique plus faible dans cette série).

CYCLOADDITIONS DU DIMETHYLCETENE AUX ALLENES OPTIQUEMENT ACTIFS

La cycloaddition entre allènes optiquement actifs **3** à **7** et le diméthylcétène a été effectuée dans les conditions décrites dans le précédent mémoire¹ où sont indiqués les rendements, les pourcentages relatifs des isomères *Z* et *E* des adduits **2** et les arguments sur lesquels reposent les structures attribuées à ces composés. Toutes les alkylidénocyclobutanones **2** ont été isolées par CPV et leur pouvoir rotatoire a été mesuré (Tableau 1): on peut constater qu'elles présentent toutes une activité optique. La réaction est donc, au moins partiellement, stéréospécifique.

La détermination de la configuration absolue des cétones **2** nécessite leur conversion en cyclobutanones saturées **1** de structure trans. Ceci peut être aisément

Tableau I

Allène [α] _D ²⁰ 10 ² × Δε	isomère E		isomère Z		Cyclobutanone obtenue	
	[α] _D ²⁰ 10 ² × Δε	Configur. absolue	[α] _D ²⁰ 10 ² × Δε	Configur. absolue	à partir de 2 (E) Configur. absolue	à partir de 2 (Z) Configur. absolue
 -9.7°	-2.9°	3 (R)	-0.15°	3 (R)	+5(305) +1.15°	3(S)4(S) +0.25° 3(S)4(S)
 -5.3°	-4.25°	3 (R)	-4.1°	3 (R)	positif	3(R)4(S)
 -7.6°	+2.2°	+4(372) 3 (S)			-2.00° -11.3 (305)	3(R)4(R)
 +4.4°	-0.55°	3 (R)	-0.70°	3 (R)	+0.36°	3(S)4(S) +0.37° 1,2 (305) 3(S)4(S)
 +22.4°	+13 (232)	-6.5° -4(355) 3 (R)				

Les Δε ont été mesurés dans l'hexane; le chiffre entre parenthèses indique la longueur d'onde (nm) au maximum d'absorption.

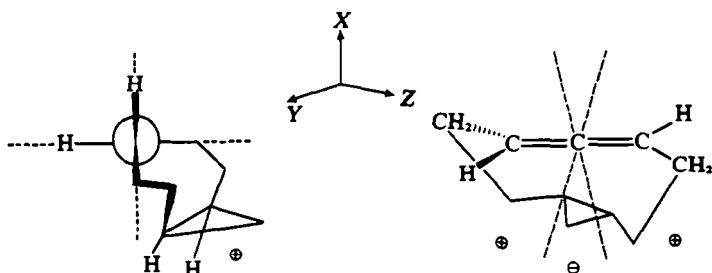


Fig 1.

réalisé en hydrogénant catalytiquement (PtO_2) la double liaison conjuguée de **2**. La cyclobutanone obtenue sous forme d'un mélange des isomères *cis* et *trans* est convertie en l'isomère *trans* pur par mise en équilibre en présence de *t*-BuOK. Cette séquence réactionnelle a été menée sans encombre sur les divers adduits obtenus à partir des allènes **3**, **5** et **6**. L'adduit **2e** (diméthylcétène + **7**) n'a pu, par contre, être hydrogéné dans des conditions douces. Des conditions plus brutales permettent d'obtenir avec un faible rendement un composé dont les caractéristiques spectrales ne correspondent pas à celles attendues pour **1e**. De la même façon, **2b** s'est révélé difficile à réduire en cyclobutanone saturée **1b**: seuls des échantillons de cette dernière souillés de **2b** ont pu être obtenus. Leur pouvoir rotatoire permet d'attribuer un signe positif pour la rotation de **1b** mais ne permet pas d'obtenir sa valeur de manière sûre.

Les mesures de dichroïsme circulaire des cétones **1** obtenues dans les diverses séries ont donné les résultats consignés dans le Tableau 1. Elles permettent de tirer les conclusions suivantes: les deux isomères *Z* et *E* de l'adduit **2a** conduisent à la même cyclobutanone saturée **1a** dextrogyre. Il s'ensuit qu'ils ont même configuration absolue. Le signe positif du DC de **1a** implique une configuration absolue $3(S)4(S)$, donc une configuration *R* pour le carbone 3 de **2a**. Le pouvoir rotatoire et le dichroïsme circulaire concourent pour montrer que la pureté optique de **1a** est plus grande lorsque ce composé est préparé à partir de l'isomère *E* de **2a**.

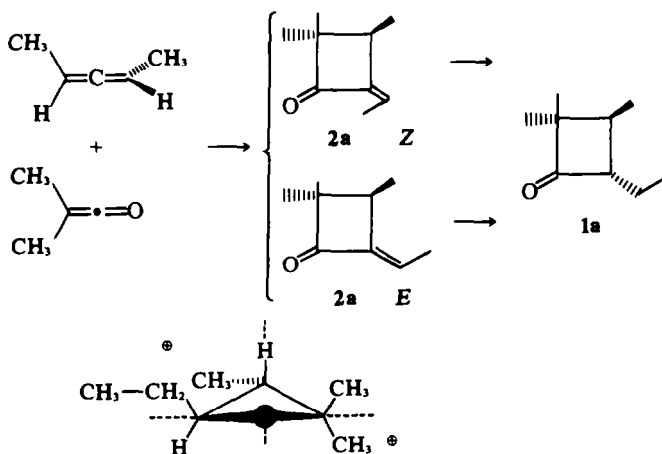
De la même manière, les isomères *Z* et *E* de **2b** (di-*t*-butyl allène + diméthylcétène) et de **2d** (cyclotridécadiène **6** + diméthylcétène) conduisent aux mêmes cyclobutanones **1b** et **1d**; ils ont donc même configuration *R* au niveau de leur carbone 3. Dans ces séries par contre, la pureté optique des deux isomères semble voisine comme le montre la mesure des pouvoirs rotatoires des échantillons de **1b** et **1d** obtenus à partir de chacun d'eux.

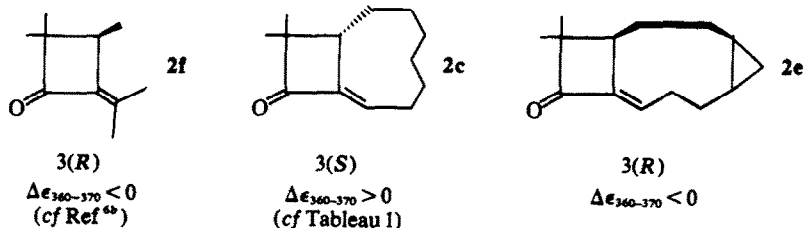
L'interprétation des signes des DC de **1b** et de **1c** conduit à leur attribuer respectivement des configurations absolues $3(R)4(S)$ et $3(R)4(R)$. Les adduits **2b** et **2c** ont donc des configurations *R* pour le premier, *S* pour le second, au niveau de leur carbone asymétrique.

La configuration absolue de **2e** a été démontrée à l'aide de son propre DC. Il a déjà été signalé qu'aucune règle ne permet de relier le signe du DC associé à la transition $n \rightarrow \pi^*$ d'une alkyldène cyclobutanone de type **2** à la configuration absolue de son carbone 3. Néanmoins, deux de ces composés **2c** et **2f**, de configuration absolue connue, ont été étudiés en DC et la valeur du signe de leur dichroïsme peut constituer une base de comparaison. Le signe négatif observé pour le DC de **2e** permet de lui attribuer par comparaison une configuration $3(R)$.

CONCLUSION

Cette étude de la stéréochimie basée sur les propriétés chiroptiques des allènes d'une part, des alkyldène-cyclobutanones **2** d'autre part, permet de tirer les





conclusions suivantes: la réaction est, au moins partiellement, stéréospécifique; la configuration absolue des adduits formés est fonction de celle de l'allène utilisé: la cycloaddition d'un allène-1,3 disubstitué de configuration *R* conduit à une cétone **2** ayant une configuration *R* au niveau de son carbone asymétrique; ceci est vrai que **2** soit obtenu uniquement sous forme d'isomère *E* ou sous forme d'un mélange d'isomères *Z* + *E*.

Ces faits seront justifiés dans le mémoire suivant qui proposera un mécanisme pour cette réaction.

Remerciements—Les auteurs remercient vivement Mme Gagne et M. Ungerer (Ets Jobin-Yvon, Paris) ainsi que M. Lefevre (Institut de Bibliologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg) qui ont réalisé obligeamment les diverses mesures de dichroïsme circulaire, M. P. Teisseire des Ets Bertrand-Roure Fils et Justin Dupont à Grasse, qui leur a fourni les quantités nécessaires d' α -pinène.

PARTIE EXPERIMENTALE

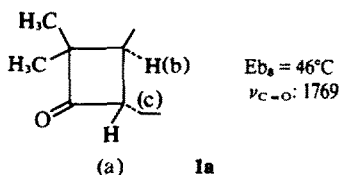
Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil Varian A 60 A (Référence interne TMS) et la position des signaux est donnée en δ (symbolisme: s—singulet, d—doublet, t—triplet, m—multiplet). Les spectres IR ont été pris en dilution dans CCl_4 à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Seules sont indiquées les positions en cm^{-1} des bandes typiques. Les pouvoirs

rotatoires ont été déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer 141.

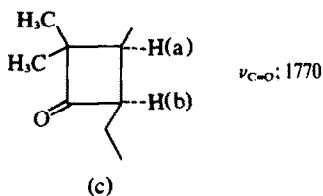
Dédoublé partiel des allènes. Dans un ballon placé sous azote contenant 100 mmole d' α -pinène, 1.895 g de borohydrure de sodium en suspension dans le diglyme et refroidi à $-15^\circ C$, on introduit très lentement 6.95 g de trifluorure de bore. On laisse ensuite le mélange 48 h sous agitation, puis on ajoute rapidement 100 mmole d'allène à $0^\circ C$. On agite 4 h à cette température puis on détruit l'hydrure en excès par addition d'eau et on extrait à l'éther. Après lavage à l'eau et séchage rapide, on distille l'allène sous pression réduite. Dans le cas du diméthyl-1,1 allène, on distille l'allène directement du milieu réactionnel. Les rendements pondéraux et optique sont variables. Les pouvoirs rotatoires des allènes mis en jeu dans les cycloadditions sont indiqués dans le Tableau 1 de la partie théorique.

Cycloadditions. Elles sont effectuées selon le mode opératoire décrit dans la partie expérimentale du précédent mémoire.

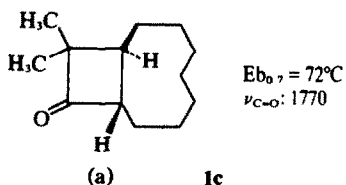
Hydrogénations catalytiques. On utilise le mode opératoire suivant qui a été étendu à toutes les cétones éthyléniques. Dans un ballon contenant 2 g de cétone **2c** dissous dans 60 ml d'éther anhydre, on introduit 200 mg d'oxyde de platine PtO_2 . Le ballon est agité vigoureusement pendant 3 h à une température ambiante sous atmosphère d'hydrogène. On récupère 1.78 g de cétone hydrogénée **1c** dans les proportions suivantes: 60 % trans/40% cis. Après filtration, on chasse le solvant et on soumet le mélange à l'action d'une solution de $BuOK$ dans $BuOH$ pendant 30 min. On hydrolyse et on extrait à l'éther. Après distillation on récupère 1.32 g de cétone hydrogénée **1c** trans. Rendement global: 65%.



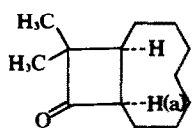
RMN: $\delta(CH_3)$: 1.60 s (6H)
 $\delta(Ha)$: 2.77 $J_{ab} = 6.5$ Hz
 (t dédoublé)
 $J_{ac} = 7.5$ Hz



RMN: $\delta(CH_3)$: 0.94 s et 1.24 s
 $\delta(Ha)$: 3.30 d de t
 $J_{ab} = 10$ Hz
 $J_{ac} = 7.5$ Hz

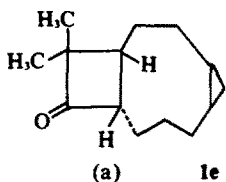


RMN: $\delta(CH_3)$: 1.05 s
 $\delta(Ha)$: 3.00 d de t
 mal résolu
 $J_{ac} = 7$ Hz

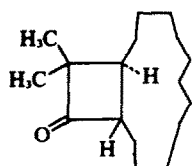
 $\nu_{C=O}$: 1770RMN: $\delta(\text{CH}_3)$: 0.93 s et 1.23 s $\delta(\text{Ha})$: 3.30 d de t

Jab = 2 Hz

Jac = 8 Hz

Eb₀₂ = 71°C $\nu_{C=O}$: 1765RMN: $\delta(\text{CH}_3)$: 1.01 s et 1.06 s $\delta(\text{Ha})$: 3.02 m

(a) 1e

Eb₀₋₁ = 92°C $\nu_{C=O}$: 1763RMN: $\delta(\text{CH}_3)$: 1.02 s et 1.08 s $\delta(\text{Ha})$: 2.82 m

(a) 1d

BIBLIOGRAPHIE

¹M. Bertrand, R. Maurin, J. L. et G. Gil, *Tetrahedron* **31**, 849 (1975)²G. Lowe, *Chem. Comm.* 411 (1965)³P. Crabbe, E. Velarde, H. W. Anderson, S. D. Clark, W. R. Moore, A. F. Drake et S. F. Mason, *Chem. Comm.* 1261 (1971)⁴W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4013 (1961)^{5a}G. Snatzke et F. Snatzke, dans *Fundamental aspects and recent developments in optical rotatory dispersion and circular dichroism* p. 109, Heyden and sons, London (1973); ^{5b}G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 413, 421 et 439 (1965)^{6a}J. M. Conia et J. Gore, *Bull. Soc. chim.* 1968 (1964); ^{6b}J. Gore, C. Djerassi et J. M. Conia, *Bull. Soc. chim.* 950 (1967).^{7a}H. Nozaki, T. Aratani et R. Noyori, *Tetrahedron Letters* 2087 (1968); ^{7b}W. Thatchen Borden et E. J. Corey, *Tetrahedron Letters* 313 (1969); ⁸A. C. Cope, W. R. Moore, R. D. Bach et H. J. S. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1243 (1970); ⁹J. M. Walbrick, J. W. Wilson et W. M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2895 (1968); ¹⁰W. R. Moore et R. D. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3148 (1972)¹¹W. L. Waters et M. C. Caserio, *Tetrahedron Letters* 5223 (1968).