

SYNTHÈSE D'ACETALS DE CYCLOPENTANONES HALOGENÉES ET DEUTÉRIÉES

C. RABILLER* et G. J. MARTIN

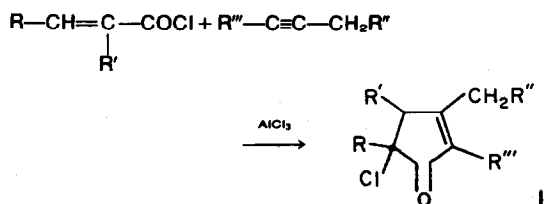
Laboratoire Chimie Organique Physique ERA 315 CNRS, U E R Chimie, 44072-Nantes Cedex, France

(Received in France 15 March 1978; Received in the UK for publication 13 June 1978)

Resumé—La synthèse des acétals de cyclopentanones halogénées s'effectue avec de bons rendements à partir des chloro-5 cyclopenténones. La structure et la stéréochimie de ces acétals est déterminée par RMN du proton et confirmée au moyen d'une méthode de deutériation sélective. On donne les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage pour chacune de ces molécules.

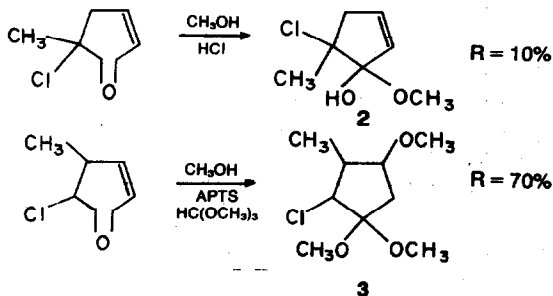
Abstract—Acetals of halogenocyclopentanones are formed in good yield from 5-chlorocyclopentenones. Their structures and stereochemistry are assigned on the basis of ¹H NMR data and confirmed by a method based on selective deuteration. Chemical shifts and coupling constants are listed.

L'acylation des alcynes par les chlorures d'acides α-éthyléniques constitue une voie d'accès rapide et originale à la série des chloro-5 cyclopenténones 1.¹⁻³



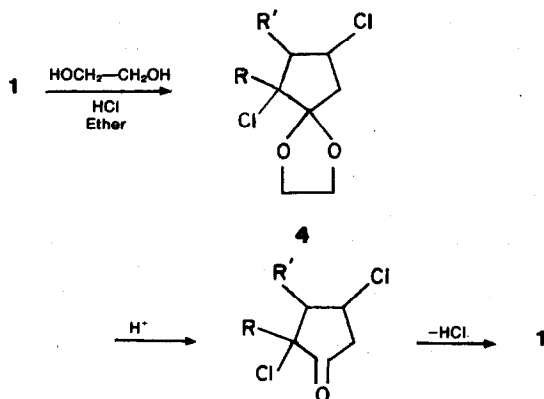
Les composés du type 1 présentent une réactivité intéressante car ils permettent de préparer avec de bons rendements un grand nombre de cycles à cinq atomes de carbones (cyclopenténylamines,⁴ fulvènes,⁵ dihalogéno-4,5 et -2,5 cyclopenténones,⁶ chloro-5 cyclopenténols,⁷ cyclopenténones et cyclopentanones,⁸ tétrahydro-3a,4,7,7a méthano-4,7 indènediones-1,8 dihalogénées⁹). De plus, les motifs polyalkylés cyclopenténones que nous pouvons ainsi synthétiser d'une façon originale et dans de bonnes conditions peuvent constituer une étape intéressante dans la synthèse de prostaglandines.

Nous nous sommes ainsi intéressés au problème de l'acétalisation des cycles 1. En effet le blocage du carbonyle sous forme d'acétal présente un intérêt évident si on désire remplacer le chlore par une chaîne aliphatique par exemple. En fait, les essais effectués à partir des méthodes classiques d'acétalisation n'ont pas donné satisfaction. Ainsi l'action du méthanol en milieu HCl ou orthoformiate de méthyle-acide para-toluène sulfonique conduit respectivement à l'hémiacétal 2 et au triméthoxycyclopentane 3 et cela uniquement dans les deux cas suivants:



Synthèse de dioxo-1,4 spiro[4,4]nonanes dihalogénés

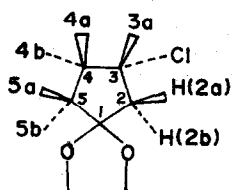
Si les méthodes précédentes n'ont pas retenu notre attention du fait de leur manque de généralité, par contre l'action du glycol en milieu éther éthylique et en présence de HCl en excès nous a conduit à des résultats satisfaisants. L'analyse par RMN des produits ainsi obtenus avec de bons rendements (80%) montre la formation unique de dioxo-1,4 spiro[4,4]nonanes dihalogénés.



Il y a préalablement addition d'une molécule de HCl sur la double liaison, suivie de l'addition du glycol sur le carbonyle. Des composés analogues aux spiranes 4 ont été synthétisés par une autre méthode;¹⁰ ce sont des précurseurs d'acétals de cyclopenténones par élimination d'une molécule de HCl.^{10,11} Les acétals 4 sont des produits incolores. Leur hydrolyse en milieu sulfurique régénère rapidement la cyclopenténone 1 de départ.

De ce fait la stabilité des composés 4 est faible: des traces de HCl suffisent à catalyser la transformation lente 4→1. Les acétals 4 peuvent exister sous forme de plusieurs diastéréoisomères; nous les avons séparés par chromatographie en phase vapeur (cf Partie Expérimentale). Il faut noter à ce sujet que les diastéréoisomères susceptibles d'exister théoriquement ne se forment pas tous au cours de cette réaction. Ainsi lorsque R' = CH₃, R = H ou R' = R = CH₃, on décèle la présence de deux diastéréoisomères, alors que théoriquement on en attend quatre; la formation en très petites quantités des deux isomères manquants ne doit cependant pas être exclue. Les constantes physiques ainsi que les pourcentages des

Tableau 1. Constantes physiques et rendements des acétals 4



Composé	4a	4b	5a	5b	Eb °C/mm Hg	n _D ²⁰	d ₂₀ ⁴	R _M		% relatifs	Rendements		Structure
								Théo.	Exp.		%	%	
4-1	H	H	H	Cl	76-77/0.1	1.451	1.224	43.14	43.47	30	80	cis-3,5	
4-2	H	H	Cl	H		1.463	1.219	43.14	44.50	70		trans-3,5	
4-3	H	H	CH ₃	Cl	77/0.05	1.485	1.263	47.76	47.85	60	78	cis-3,5	
4-4	H	H	Cl	CH ₃	82/0.05	1.483	1.258	47.76	47.72	40		trans-3,5	
4-5	CH ₃	H	Cl	H	87/1	1.493	1.286	47.76	47.41	55		trans-3,4 cis-4,5	
4-6†	H	CH ₃	Cl	H	90/1	1.494	1.284	47.76	47.87	45	82	cis-3,4 trans-4,5	
4-7†	H	CH ₃	H	Cl								cis-3,4 cis-4,5	
4-8†	CH ₃	H	CH ₃	Cl	85/0.2	1.492	1.256	52.38	52.12	60	86	trans-3,4 trans-4,5	
4-9†	CH ₃	H	Cl	-CH ₃						40		trans-3,4 cis-4,5	

†Diastéréoisomères non séparés.

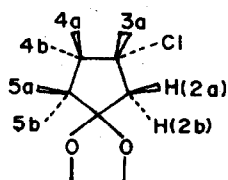
divers diastéréoisomères et les rendements de formation sont rassemblés dans le Tableau 1. La microanalyse élémentaire de tous les composés 4 préparés est correcte à $\pm 0.10\%$ en valeur absolue.

La structure de composés 4 a été établie au moyen de la RMN ¹H et ¹³C. Nous donnons les valeurs de paramètres RMN ¹H dans les Tableaux 2 et 3, l'étude détaillée de paramètres ¹³C sera discutée par ailleurs¹² dans le cadre d'une étude du comportement des cycles à 5 carbones. Il faut noter que l'analyse des spectres RMN de ces composés n'est pas toujours aisée. En effet un certain nombre d'ambiguïtés viennent compliquer le problème. Si on considère par exemple les composés isomères 4-1, 4-2 et 4-3, 4-4, il n'est pas possible a priori de distinguer les protons 2a, 2b des protons 4a, 4b. De même, il y a ambiguïté dans l'attribution des carbones 2 et 4 des carbones 3 et 5. Nous avons pu lever ces incertitudes par la méthode de deutériation sélective suivante.

Synthèse de dérivés deutériés des acétals 4

La synthèse des acétals 4 s'effectue en présence de HCl; on pouvait donc espérer que l'addition de DCl sur la double liaison de 1 nous permettrait de fixer un deutérium sur le carbone 2. En plus de ce comportement, on observe également la fixation d'un second atome de deutérium sur le carbone 2. Ceci se comprend aisément si on admet le passage intermédiaire par la cyclopentanone laquelle échange facilement les protons en α du carbonyle. Un troisième atome de deutérium peut d'ailleurs se fixer sur le carbone 5 lorsque R = H. La production de DCl est assurée par l'hydrolyse à l'eau lourde du chlorure de thionyle (cf Partie Expérimentale). Par ailleurs il est nécessaire d'utiliser pour cette réaction du glycol (OD)₂ afin d'éviter les échanges avec les protons des groupements hydroxyles.

Les acétals deutériés sont ainsi obtenus avec un excellent taux de deutériation (95%) et avec des rendements équivalents aux précédents.

Tableau 2. Déplacements chimiques (en ppm/TMS dans CDCl₃-2 M/l.) des acétals 4

Composé	δ_{2a}	δ_{2b}	δ_{3a}	δ_{4a}	δ_{4b}	δ_{5a}	δ_{5b}
4-1	2.88	2.33	3.67	2.69	2.32		
4-2	2.62	2.46	4.42	2.52	2.22	—	4.25
4-3	2.86	2.17	4.51	2.77	2.36	1.62	—
4-4	2.62	2.50	4.29	2.69	2.56	—	1.54
4-5	2.58	2.30	3.69	1.22	2.27	—	3.57
4-6	2.64	2.45	4.38	2.20	1.23	—	—
4-7	2.86	2.36	3.96	2.66	1.23	—	—
4-8	2.85	2.10	3.97	1.19	2.37	1.47	—
4-9	2.61	2.25	4.13	1.16	2.63	—	1.37

Structure des divers isomères 4 obtenus: étude des déplacements chimiques et des couplages

La structure des isomères 4 est établie à partir des éléments suivants. Pour les cyclopentanes halogénés, il a été remarqué qu'un proton vicinal situé en trans par rapport à l'halogène est plus déplacé qu'un proton situé en cis.¹³⁻¹⁵ De plus, nous avons montré¹⁶ en série cyclopenténique que le benzène induit un effet diamagnétique plus important sur les protons vicinaux situés en trans du chlore comparativement à ceux situés en cis. Les résultats indiqués dans le Tableau 4 nous conduisent à définir la structure spatiale des isomères sur la base des effets d'écran et de solvants aromatiques.

Compte-tenu de ces attributions, il est intéressant de discuter les valeurs $\Delta\delta(2a-2b)$ en fonction des positions relatives des deux atomes de chlore. Il semble en effet que cette différence soit plus importante lorsque les deux chlores sont en cis l'un par rapport à l'autre que lorsqu'ils sont en trans. Ainsi les isomères 4-1, 4-3, 4-7, 4-8 (chlores en cis) présentent un $\Delta\delta(2a-2b)$ supérieur à celui mesuré pour les isomères 4-2, 4-4, 4-5, 4-6, 4-9.²⁰

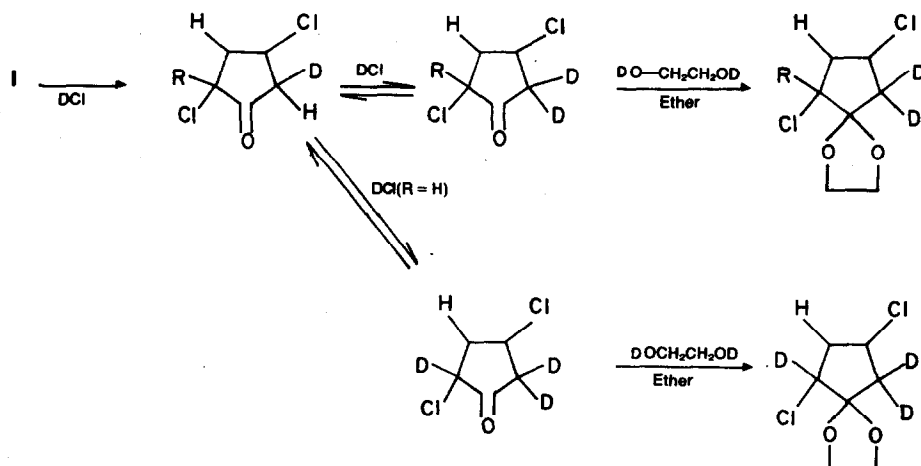


Tableau 3. Constantes de couplage protoniques (en Hz) des acétals 4

Composé	${}^2J_{2a2b}$	${}^2J_{4a4b}$	${}^3J_{2a3a}$	${}^3J_{2b3b}$	${}^3J_{3a4a}$	${}^3J_{3b4b}$	${}^3J_{45}$	${}^4J_{24}$	${}^4J_{25}$	${}^4J_{3a5}$
4-1	-14.4	-15.0	6.3	7.4	10.6	8	$J_{4a5a} = 10.2$ $J_{4b5b} = 4.9$			
4-2	-15.0	-15.1	8.3	5.8	5.8	4.9	$J_{4a5b} = 7.1$ $J_{4b5a} = 1.1$			
4-3	-15.1	-14.4	9.75	4.55	7.80	7.50	—	$J_{2a4a} = 0.6$ $J_{2a4b} = 0.5$ $J_{2b4a} = 0.4$ $J_{2b4b} = 0$	—	—
4-4	-14.6	-15.1	7.0	8.50	8	5.6	—	$J_{2a4a} = 0.5$ $J_{2a4b} = 0.4$ $J_{2b4a} = 0$ $J_{2b4b} = 0$	—	—
4-5	-14.8	6.6	8.7	8.4	—	9.7	$J_{4b5b} = 11.6$	$J_{2a4b} = 0.5$ $J_{2b4b} = 0$	$J_{2a5b} = 0.4$ $J_{2b5b} = 0$	$J_{3a5b} = 0$
4-6	-15.8	6.7	6.4	2.5	5.4	—	$J_{4a5b} = 5.5$	$J_{2a4a} = 0$ $J_{2b4a} = 0$	$J_{2a5b} = 0$ $J_{2b5b} = 0.6$	$J_{3a5b} = 0.4$
4-7	-15.4	6.7	9.6	5.7	5.0	—	$J_{4a5a} = 11.7$	$J_{2a4a} = 0.4$ $J_{2b4a} = 0$		$J_{3a5a} = 0$
4-8	-15.1	6.7	10.3	4.5	—	9.1	—	$J_{2a4b} = 0.4$ $J_{2b4b} = 0$	—	—
4-9	-15.2	7	9.8	5.5	—	9.3	—	$J_{2a4b} = 0.4$ $J_{2b4b} = 0$	—	—

Tableau 4. Variations des déplacements chimiques des protons des composés 4

Composé	$\Delta\delta(4a-4b)$ (ppm)	$\Delta\delta(2a-2b)$ (ppm)	$\Delta\delta = \delta CDCl_3 - \delta C_6H_6$				Structure	%
			$\Delta\delta_{2a}$ (ppm)	$\Delta\delta_{2b}$ (ppm)	$\Delta\delta_{4a}$ (ppm)	$\Delta\delta_{4b}$ (ppm)		
4-1	0.37	0.55					cis	70
4-2	0.30	0.16					trans	30
4-3	0.41	0.69	+0.20	+0.10	+0.22	+0.11	cis	60
4-4	0.13	0.12	+0.41	+0.10	+0.13	+0.25	trans	40
4-5	1.05	0.28					trans-3,4 cis-4,5	50
4-6	0.97	0.19					cis-3,4 trans-4,5	25
4-7	1.43	0.50					cis-3,4 cis-4,5	25
4-8	1.18	0.75	+0.07	+0.04	+0.07	+0.01	trans-3,4 trans-4,5	60
4-9	1.47	0.36	+0.23	+0.03	+0.11	+0.23	trans-3,4 cis-4,5	40

L'analyse des constantes de couplage protoniques en série cyclopentanique est rendu très délicate¹⁴⁻¹⁹ du fait de la faible barrière énergétique qui sépare les diverses conformations.^{14,15} L'examen du Tableau 3 apporte cependant un certain nombre de confirmations quant aux structures proposées. Ainsi les valeurs des couplages ³J_{3,4}, ³J_{2,3}, ⁴J_{2,2b} de 4-8 très voisines de celles de 4-9 sont en bon accord avec une disposition cis du Cl(3) et du CH₃.⁴ De même la valeur de ³J_{4,5} (~11.5 Hz) pour 4-5 et 4-7 confirme l'existence de la disposition cis du Cl(5) et CH₃(4).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Préparation du méthyl-4, chloro-5 triméthoxy 1,1,3 cyclopentane 3

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant, on introduit successivement 0.1 mole de méthyl-4 chloro-5 cyclopentène, 1.5 mole MeOH, 11 g d'orthoformiate de méthyle et 0.1 g d'acide p-toluène-sulfonique. La température du mélange réactionnel augmente progressivement jusqu'à 35-38°. Au bout de 3 h environ, la température est revenue à l'ambiante. On hydrolyse alors avec une solution très diluée de K₂CO₃. On ajoute 500 ml d'eau, il y a alors apparition de deux phases. La phase la plus lourde contient les produits organiques. On la sépare du milieu aqueux par décantation, sèche sur Na₂SO₄ et distille sous pression réduite. Il reste très peu de cétone et l'acétal est obtenu à un degré de pureté satisfaisant (Eb °C/mm Hg = 80/0.9 mm, Rendement: 70%).

Préparation des dioxo-1,4 spiro[4,4]nonanes dihalogénés 4

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant, on introduit successivement 0.1 mole de 1, 150 ml d'éther et 0.5 mole d'éthylène-glycol. On fait ensuite arriver rapidement l'acide chlorhydrique gazeux anhydre à l'aide d'un tube à dégagement. La température du milieu réactionnel s'élève progressivement jusqu'à 35°. On maintient le débit rapide de HCl jusqu'à ce que le milieu réactionnel revienne à température ambiante. Le contenu du ballon est ensuite versé sur de la glace et extrait par trois fois 70 ml d'éther. Les phases étherées sont rassemblées et abondamment lavées à l'eau, séchées sur Na₂SO₄ et distillées sous pression réduite. La cyclopentène résiduelle s'élimine aisément par distillation. La séparation des diastéréoisomères s'effectue par chromatographie en phase vapeur dans les conditions suivantes: chromatographe Aerograph-Autoprep 705 muni d'un dispositif de récupération des fractions et d'un détecteur à ionisation de flamme. Les conditions expérimentales sont les suivantes: T_{four} = 170°, T_{injecteur} = 240°, T_{détecteur} = 240°, T_{collecteur} = 120°, longueur de la colonne: 6 m, diamètre: 0.9 cm, support: chromosorb W (φ 45/60) lavé aux acides et traité au diméthylchlorosilane, phase stationnaire: SE 30, imprégnation: 30%, gaz vecteur: N₂, débits: 300 ml/mn (colonne) et 25 ml/mn (détecteur), volume des injections: 200 μl.

Deutériation des acétals 4

Le mode opératoire est identique au précédent. Il suffit de remplacer l'éthylène-glycol par de l'éthylène-glycol-d₂ et le HCl par du DCl en excès. La production de DCl est assurée par l'hydrolyse à l'eau lourde de SOCl₂. Le choix du chlorure de thionyle est motivé essentiellement par trois raisons: (a) une mole de D₂O produit quantitativement 2 moles de DCl; (b) l'hydrolyse est relativement lente; et (c) à la fin de l'hydrolyse, il ne reste aucune trace de liquide susceptible de solubiliser le DCl formé.

La production de DCl par cette méthode s'accompagne de la formation de SO₂. On s'affranchit de cet inconvénient en faisant passer préalablement le mélange de ces deux gaz dans un piège refroidi à -70°. A cette température le SO₂ se condense, et se sépare ainsi du DCl. Si on utilise 0.1 mole de cyclopentène 1: 0.25 mole d'eau lourde et 0.25 mole de SOCl₂ suffisent à produire la quantité de DCl nécessaire à la réaction.

Par ailleurs, en vue d'éviter tout échange de proton avec l'humidité ambiante, on opère sous atmosphère d'azote sec.

Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés à 100 MHz (Varian XL 100-12) en solution dans CDCl₃ (1.5 M/l.) à 310 K. La précision de la mesure des δ¹H est de l'ordre de 0.01 ppm et celle des couplages 0.05 Hz.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. J. Martin, H. Durand, B. Daviaud et M. L. Martin, *C.R. Acad. Sci.* **266**, 478 (1968).
- ²G. J. Martin et G. Daviaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3098 (1970).
- ³G. J. Martin, C. Rabiller et G. Mabon, (a) *Tetrahedron Letters* 3131 (1970); (b) *Tetrahedron* **28**, 4027 (1972).
- ⁴G. J. Martin et C. Rabiller, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4419 (1972).
- ⁵C. Rabiller et G. J. Martin, *Tetrahedron Letters* 3713 (1975).
- ⁶C. Rabiller, G. Mabon et G. J. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3462 (1973).
- ⁷G. J. Martin, C. Rabiller et R. Guidoin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4554 (1971).
- ⁸C. Rabiller, R. Guidoin et G. J. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3055 (1974).
- ⁹C. Rabiller et G. J. Martin, *C.R. Acad. Sci.* **277**, 1375 (1973).
- ¹⁰C. H. Depuy, B. W. Ponder et J. D. Fitzpatrick, *J. Org. Chem.* **29**, 3508 (1964).
- ¹¹E. W. Garbisch et R. F. Sprecher, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6785 (1969).
- ¹²B. Kirschleger, C. Rabiller et G. J. Martin, travaux non publiés.
- ¹³H. Booth, Applications of ¹H NMR. Paru Dans *Progress in NMR Spectroscopy* (édité par J. W. Emsley, F. Feeney et L. H. Sutcliffe), Vol. 5, p. 211 (1969).
- ¹⁴C. Altona, H. R. Buys et E. Havinga, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **85**, 983 (1966).
- ¹⁵M. Anteunis et D. Danneels, *Org. Magn. Res.* **345** (1975).
- ¹⁶G. Hajdukovic et M. L. Martin, *J. Mol. Struct.* **20**, 105 (1974).
- ¹⁷D. W. Wertz, *J. Mol. Struct.* **17**, 163 (1973).
- ¹⁸R. Steyn et H. Z. Sable, *Tetrahedron* **27**, 4429 (1971).
- ¹⁹F. G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors et Th. Posternak, *Helv. Chim. Acta* **52**, 1511 (1970).
- ²⁰Un rapporteur nous a fait remarquer que l'existence d'un atome de carbone spiro en 1 confère un degré notable de rigidité conformationnel au niveau du fragment moléculaire 5, 1, 2. La mobilité du cycle se réduit à une pseudo rotation autour de la liaison 3, 4 et les deux protons 2a, 2b ressentent de façon constante l'effet de l'atome de chlore situé en 5. Cette explication nous semble aussi pouvoir expliquer nos observations sur la variation de Δδ(2a-2b) en fonction de la disposition spatiale des atomes concernés. Cependant, l'origine de cette différence sélective d'écran électronique est encore difficile à expliciter sur la base des représentations classiques de l'effet de champ électrique et/ou d'anisotropie magnétique du chlore. Nous tenterons de présenter ultérieurement une interprétation de cet effet d'écran de l'atome de chlore dans un cadre plus général.