

REACTION DE DIELS ALDER DE L'ISOPRENE ET DU DIMETHYL-2,3 BUTADIENE AVEC QUELQUES ARYLIDENE-2 INDANONES.

S. Lafquih Titouani (1), M. Soufiaoui (1)*, L. Toupet (2) et R. Carrié (3)*.

(1) *Laboratoire de Cycloaddition dipolaire, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Avenue Ibn Battouta, Rabat, Maroc.*

(2) *Département de Physique cristalline, U.A. C.N.R.S. 804, Université de Rennes I, Avenue du Général Leclerc, 35042 Rennes, France.*

(3) *Groupe de Recherche de Physicochimie structurale, U.A. C.N.R.S. 704, Université de Rennes I, Avenue du Général Leclerc, 35042 Rennes, France.*

(Received in Belgium 13 March 1990)

Abstract - The Diels Alder reaction of isoprene and 2,3 dimethyl butadiene with some 2-arylidene indanones is studied. The structure of the adducts are assigned and the conformation discussed by the use of ^1H and ^{13}C NMR and X ray diffraction.

Les cycles spiranniques sont fréquemment rencontrés dans la nature. Leur élaboration a suscité divers travaux, l'une des difficultés fondamentales étant la construction et le contrôle de la stéréochimie du carbone quaternaire ¹. Les spirocétones (et les composés apparentés : spirolactames ou spirolactones) présentent un grand intérêt et leur synthèse a été réalisée de plusieurs manières : alkylation intramoléculaire ^{2,3,4}, réarrangement photochimique ^{5,6} ou réaction de Diels Alder, éventuellement catalysée par des acides de Lewis (AlCl_3 , $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, SnCl_4 , TiCl_4) avec des alkylidènes cyclanones ⁷⁻¹⁵ (et les composés apparentés).

Lors de la synthèse de sesquiterpènes spirocycliques, Marx et Norman ⁸ ont étudié l'addition de l'isoprène sur la (R) méthyl-3 méthylène-2 cyclo pentanone en présence de SnCl_4 comme catalyseur. Ils obtiennent les quatre isomères **1** à **4** attendus (deux orientations et pour chacune d'elles deux diastéréoisomères) dans les proportions relatives figurant sur le schéma 1.

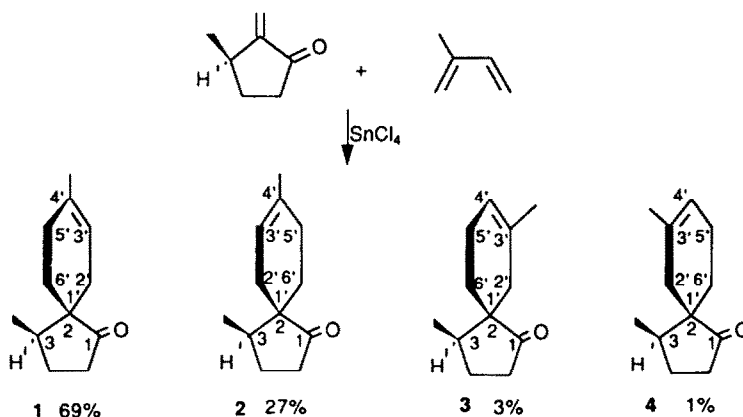


Schéma 1

Les adduits principalement obtenus correspondent à l'orientation "para" (méthyle en 4') conséquence des facteurs électroniques et pour les orientations "para" ou "méta" (méthyle en 3') le

diastéréoisomère majoritaire formé résulte d'effets stériques, le diène approchant préférentiellement la face la moins encombrée du diénophile.

En 1983, Richards et Thurston ¹¹ ont condensé l'isoprène sur divers ylidène-3 oxindoles (solvant CHCl_3 , sans catalyseur, tube scellé, température et durée de la réaction variables selon la nature de X et de Y).

La réaction conduit très majoritairement, voire exclusivement, à l'isomère **5** (orientation "para") accompagné dans quelques cas par une petite quantité de **6** (orientation méta) (schéma 2).

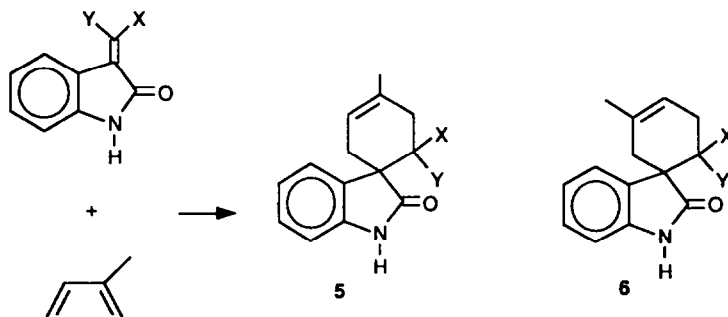


Schéma 2

I - Résultats

Dans le cadre de la synthèse des spirocyclanones avec le carbone spiranique, en α du groupement cétone nous avons étudié la réaction de Diels Alder entre le diméthyl-2,3 butadiène ou l'isoprène et les benzylidène-2 indanones portant un substituant R.

Aucune réaction n'a été observée en chauffant à reflux diènes et diénophiles et ce quel que soit le solvant utilisé. Par contre, en tube scellé, la réaction s'effectue dans le toluène à 150°C pour le diméthyl-2,3 butadiène et dans le benzène en présence de AlCl_3 à 50°C avec l'isoprène. Chaque cycloaddition donne un seul adduit (analyse par chromatographie couche mince) : **8** ou **9** respectivement avec le diméthyl-2,3 butadiène et l'isoprène (schéma 3). Avec ce dernier diène, l'orientation conduisant à **10** n'est pas observée. Les cycloadduits sont obtenus avec des rendements satisfaisants (42 à 82 %, voir partie expérimentale).

La détermination de la structure des adduits au moyen de la RMN et dans deux cas à l'aide de la diffraction des rayons X permet de discuter la régiosélectivité et la stéréochimie de la réaction. La cycloaddition de Diels Alder étant concertée la connaissance de la stéréochimie des adduits conduit à confirmer la configuration E du diénophile **7**, configuration déjà précédemment établie ^{16,17}.

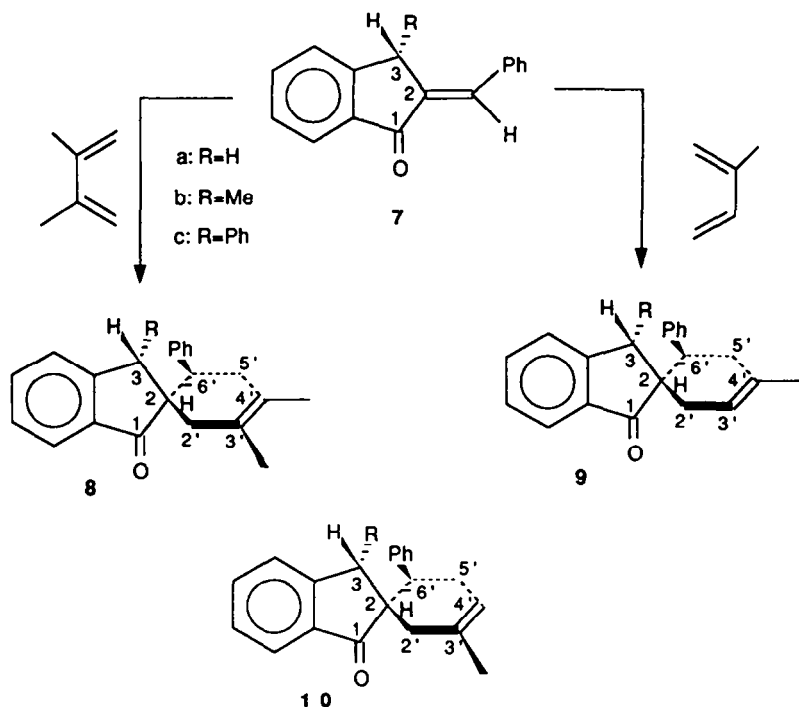


Schéma 3

II - Structure des adduits. Stéréochimie de la réaction.

Les caractéristiques de RMN sont données dans les tableaux I (^1H , avec des indications concernant la conformation) et II (^{13}C). Dans la plupart des cas, les attributions sont confirmées par des découplages sélectifs (^1H) ou après examen du spectre non découplé (^{13}C).

L'examen des tableaux I et II montre que les structures des six composés **8a** à **9c** sont voisines et en accord avec les résultats de la RMN. En particulier, la similitude des caractéristiques des composés **8a-9a**, **8b-9b**, **8c-9c** est frappante.

Les structures, déterminées à l'aide de la diffraction des rayons X, des composés **9a** et **8b**, sont données (schémas 4 et 5).

Tableau I
Caractéristiques de RMN ¹H des composés 8 et 9 (360 MHz), δ en ppm (TMS référence interne); J en Hertz; Solvant CDCl₃.

Adduits	H ₃	3J		H ₂ eq	2J		H ₅ eq	H ₅ ax	2J	CH ₃ lié à C ₄		CH ₃ lié à C ₃		H _{α(A)} H _{β(B)}	
		6ax-5ax	6ax-5eq		2ax-2eq	H ₂ ax				H ₂ eq	5ax-5eq	à C ₄	à C ₃	H _{α(A)}	H _{β(B)}
8a	3,45	12	5	2,70	1,75	18	2,20	2,61	17	1,71	1,65			2,80	2,37
8b	3,61	8	5,5	2,45	2,00	18	2,52	2,87	18	1,71	1,63	1,23		3,13	17,5
8c	3,42	7	5	2,38	2,31	18	3,00	2,13	18	1,71	1,63			(7)	4,00
9a	5,50	3,47	12	5	2,67	1,87	18	4,5	2,22	2,57	17	1,75		2,83	3,37
9b	5,40	3,60	8	5,5	2,62	2,05	18	4	2,48	2,80	18	1,75	1,28	3,15	17,5
9c	5,43	3,40	7	5	2,52	2,37	18	4	3,08	2,05	18	1,75		(7)	4,00

Tableau II
Caractéristiques de RMN ¹³C des composés 8 et 9 (20,115 MHz); δ en ppm (TMS référence interne); solvant CDCl₃.

Adduits	C-1	C-1'	C-3	C-2'	C-5'	C-6'	CH ₃ lié à C-4'	CH ₃ lié à C-3'	CH ₃ lié à C3
8a	210,3	54,5	44,0	35,0	35,6	44,2	18,8	ou 18,8	
8b	209,1	57,4	45,0	36,8	42,3	46,3	18,8	ou 19,0	19,7
8c	209,4	58,3	58,3	36,4	40,8	44,7	18,9	ou 18,9	
9a	210,4	53,5	37,8	34,1	35,0	43,9	23,2		
9b	209,3	56,0	41,9	35,4	37,8	46,3	23,4		19,7
9c	209,0	58,2	57,8	35,2	37,9	40,3	23,4		

A l'exception de C-1 les déplacements chimiques des carbones sp² ne sont pas donnés.

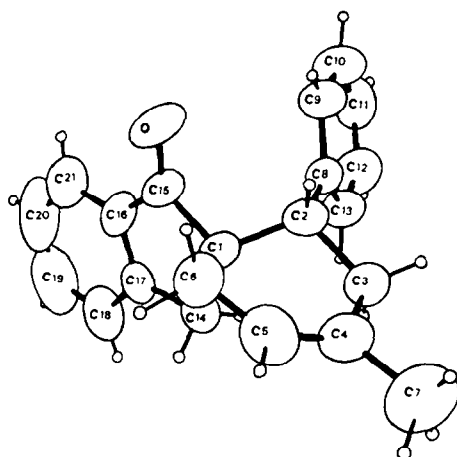


Schéma 4
Représentation ORTEP de **9a** (ellipsoïde de probabilité 50 %)

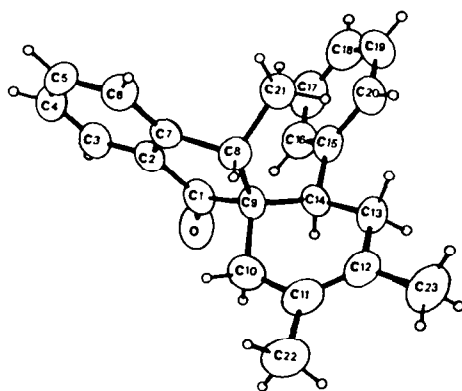


Schéma 5
Représentation ORTEP de **8b** (ellipsoïde de probabilité 50 %)

a) Orientation de l'addition

Elle concerne seulement l'isoprène. L'analyse aux rayons X de **9a** montre que le carbone 4' (et non le carbone 3') porte un méthyle. L'orientation "para" préférentielle déjà signalée dans la littérature ^{8,11} se trouve confirmée. La constante de couplage (4 - 4,5 Hz) entre H_{2'} eq. et H_{3'} est en accord avec la structure proposée comme il est déjà signalé dans la littérature ¹¹.

b) Stéréochimie E de l'alcène de départ 7

La cycloaddition de Diels Alder étant concertée la structure des composés **8b** et **9a** déterminée à l'aide des rayons X est en accord avec les résultats précédemment établis ^{16,17} et confirment la stéréochimie E attribuée aux composés **7**. Bien que la stéréochimie ne soit pas vérifiée lorsque R = Ph, l'analogie des résultats concernant la RMN des adduits quel que soit R indique qu'il doit en être de même dans tous les cas.

c) Configuration relative des carbones asymétriques des adduits

La configuration relative des carbones asymétriques portant R (C-3) et Ph (C-6') est parfaitement établie pour **8b** (structure par diffraction des rayons X). Compte tenu des résultats concernant la RMN des adduits **8c**, **9b** et **9c** (analogie avec le spectre de **8b**) on peut attribuer à ces composés la même configuration relative de C-3 et C-6'.

L'orientation d'un seul isomère est cohérente avec :

- Un mécanisme de cycloaddition concerté (configuration relative du carbone spirannique et de C-6' fixé comme nous l'avons dit précédemment).

- Une approche du diène sur la face la moins encombrée du diénophile (en anti de R). Cette approche détermine la configuration relative de C-3 et C-6' et est schématisée ci-dessous (schéma 6).

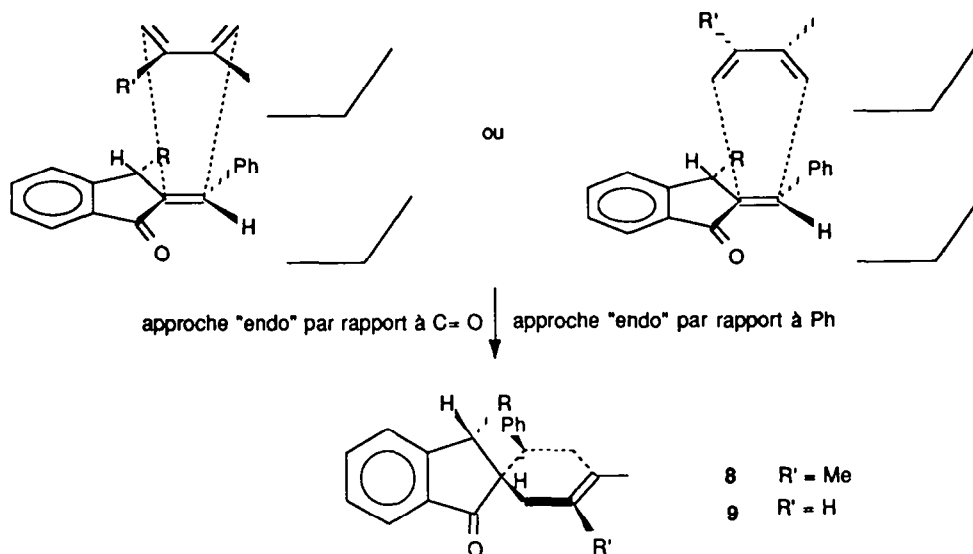


Schéma 6

III - Conformation des adduits **8** et **9**

Les données relatives à ces composés (RMN ^1H , diffraction de rayons X), conduisent à un certain nombre de remarques concernant la conformation de ces adduits.

a) Composés **8a** et **9a**

D'après l'examen des modèles moléculaires les deux conformations I et II sont a priori possibles (schéma 7).

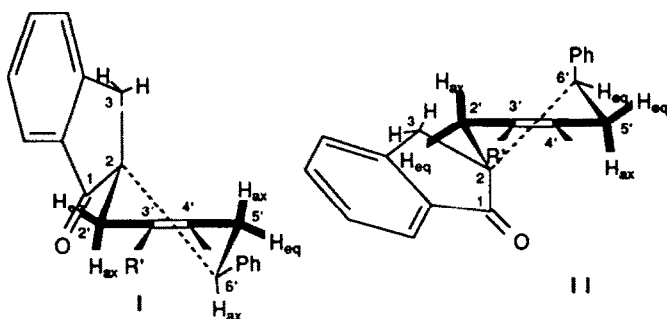


Schéma 7

A l'état solide, l'étude effectuée à l'aide des rayons X (9a) indique que la conformation de ces composés est I avec H_6' en position axiale (schéma 4). En solution, les caractéristiques de RMN 1H montrent que cette conformation est très privilégiée, voire exclusive. En ce qui concerne I, les angles dièdres des plans $H_6'C_6C_5'$ et $C_6'C_5'H_5'_{ax}$ d'une part, $H_6'C_6C_5$ et $C_6'C_5'H_5'_{eq}$ d'autre part, déterminés soit sur la structure de diffraction X 9a soit à partir des modèles moléculaires, sont respectivement de l'ordre de 160° et 45° ce qui donne un bon accord entre l'expérience ($^3J_{H_6H_5a} = 12$ Hz, $^3J_{H_6H_5e} = 5$ Hz) et l'équation de Karplus 18,19 ($^3J_{\sim 10}$ et 5 Hz). Pour l'autre conformère II les valeurs des angles dièdres précédents sont de l'ordre de 70° et de 45° ce qui devrait conduire à deux constantes de couplage petites ($^3J_{\sim 1}$ et 5 Hz) contrairement à ce qui est observé.

De plus, on remarque le fort blindage de $H_{2'_{eq}}$ comparativement à $H_{2'_{ax}}$ (0,80 à 0,95 ppm). L'anisotropie du groupement $C=O$ proche explique cette observation en faveur de la conformation I a déjà été utilisée (comme d'ailleurs la relation de Karplus) par Richards et Thurston¹¹ pour discuter la conformation privilégiée de composés spiranniques de structure voisine.

b) Composés 8b, 8c, 9b et 9c

L'examen des modèles moléculaires montre que les deux conformations III et IV sont a priori possibles.

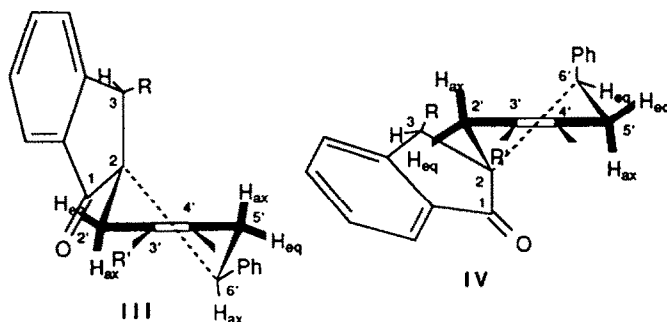


Schéma 8

L'étude à l'état solide effectuée par diffraction X du seul composé étudié 8b montre que sa conformation est III avec H_6' en position axiale (schéma 5). En solution, les plus petites valeurs de constantes de couplage $^3J_{H_6H_5}$: 8-7 et 5-5,5 Hz que celles observées avec 8a et 9a suggèrent la possibilité d'un équilibre

conformationnel entre III et IV ; la conformation III qui présente un seul substituant en position axiale est vraisemblablement privilégiée. La plus faible différence entre les déplacements chimiques des deux hydrogènes géminés H_2' est aussi en faveur de cet équilibre (pour la conformation IV les protons H_2' ne subissent plus l'influence du groupement C=O).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN 1H et ^{13}C sont enregistrés respectivement sur des spectromètres 360 MHz et 20,115 MHz. L'absorption infrarouge est étudiée au moyen d'un spectromètre Perkin Elmer 710 B ; les échantillons sont examinés en dispersion dans KBr et les fréquences caractéristiques exprimées en cm^{-1} . L'enregistrement des spectres de masse est effectué à l'aide d'un appareil JEOL J.M.S. D 100 (Laboratoire de Mesures Physiques de l'U.S.T.L. Montpellier) à un potentiel d'ionisation de 70 eV, accélération des ions 3000V. Les points de fusion sont pris au moyen d'un appareil Buchi 510. Les analyses élémentaires sont effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S..

I - Synthèse des benzyldène-2 indanones 7a, 7b, 7c

L'indanone est un produit commercial ; la méthyl-3 indanone et la phényl-3 indanone sont préparées selon la méthode de Koelsch et collaborateurs ²⁰.

La méthode de Hassner et Cromwell ²¹ modifiée a été utilisée pour synthétiser les benzyldène-2 indanones ^{16,17}.

A une solution de 4 g de NaOH dans 5 ml d'eau on ajoute 160 ml d'éthanol (ou de méthanol). Après avoir refroidi entre 0 et 5°C (bain de glace) on ajoute 0,033 mole d'indanone. Lorsque la température du mélange est comprise entre 0 et 5°C, on additionne 0,033 mole de benzaldehyde. Il est nécessaire d'agiter fortement pendant un quart d'heure en raison de la prise en masse. Le précipité est filtré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité puis recristallisé. On obtient des solides jaunâtres.

7a, F = 110°C (éthanol) ; Rdt = 66 %. 7b, F = 90°C (méthanol) ; Rdt = 52 %. 7c, F = 154°C (éthanol) ; Rdt = 68 %.

II - Synthèse des cycloadduits 8a, 8b et 8c

Une solution de 0,1 mole de diénophile 7, 0,3 équivalent de diméthyl-2,3 butadiène et 250 mg d'hydroquinone dans 60 ml de toluène fraîchement distillé, est maintenue à 140-160°C pendant 48 heures dans un tube scellé en verre pyrex.

Après refroidissement, le toluène est éliminé sous vide. Une chromatographie sur couche mince du résidu (plaque d'alumine Merck 5554 prête à l'emploi, révélation lumière UV ou vapeurs d'iode) révèle la présence d'un seul produit (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 9/1). Repris par l'éthanol, ce résidu donne un solide que l'on cristallise dans ce même solvant.

8a : F = 122°C ; Rdt = 87 % ; IR, ν (cm^{-1}) : 1700 (C=O) ; SM : m/z : 302 (M⁺) ; Analyse : $C_{22}H_{22}O$: Calc. C 87,42 ; H 7,28 ; Tr. C 87,04 ; H 7,30.

8b : F = 94°C ; Rdt = 64 % ; IR, ν (cm^{-1}) : 1700 (C=O) ; SM : m/z : 316 (M⁺) ; Analyse : $C_{23}H_{24}O$: Calc. C 87,34 ; H 7,59 ; Tr. C 87,14 ; H 7,50.

8c : F = 142°C ; Rdt = 77 % ; IR, ν (cm⁻¹) : 1700 (C=O) ; SM : m/z : 378 (M⁺) ; Analyse C₂₈H₂₆O : Calc. C 88,89 ; H 6,88 ; Tr. C 89,23 ; H 6,73.

III - Synthèse des cycloadduits **9a**, **9b**, **9c**

Une suspension de 50 mmoles de chlorure d'aluminium anhydre dans 70 ml de benzène anhydre est chauffée à 50°C dans un tricol de 250 ml, équipé d'une ampoule à brome, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique. Une solution de 0,5 mole de diénophile **7** dans 30 ml de benzène anhydre est ajoutée. Après 10 minutes, le chlorure d'aluminium se dissout et on obtient une solution jaune clair. On ajoute alors goutte à goutte à 50°C, une solution de 1,6 moles d'isoprène dans 10 ml de benzène. L'évolution de la réaction est suivie à l'aide de la chromatographie sur couche mince (nature des plaques et de l'éluant signalée précédemment). La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après élimination du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

9a ; F = 93°C ; Rdt = 63 % ; IR, ν (cm⁻¹) : 1700 (C=O) ; SM : m/z : 288 (M⁺) ; Analyse C₂₁H₂₀O : Calc. C 87,50 ; H 6,84 ; Tr. C 87,42 ; H 6,86.

9b ; F = 62°C ; Rdt = 42 % ; IR, ν (cm⁻¹) : 1700 (C=O) ; SM : m/z : 302 (M⁺) ; Analyse C₂₂H₂₂O : Calc. C 87,42 ; H 7,28 ; Tr. C 87,30 ; H 7,31.

9c ; F = 176°C ; Rdt = 54 % ; IR, ν (cm⁻¹) : 1700 (C=O) ; SM : m/z : 364 (M⁺) ; Analyse C₂₇H₂₄O : Calc. C 89,01 ; H 6,59 ; Tr. C 89,03 ; H 6,52.

*Analyse aux rayons X des composés **8b** et **9a***²²

L'enregistrement est réalisé sur un diffractomètre automatique CAD-4 ENRAF-Nonius du Centre de Diffraction de l'Université de Rennes [λ (MoK α) = 0,71073 Å] ; monochromateur au graphite, balayage $\omega/2\theta$, t max = 60 s.

Composé **9a**

C₂₁H₂₀O : M = 288,4 ; monoclinic P2₁/c : a = 6,550 (3) ; b = 24,966 (8) ; c = 10,319 (5) Å ; β = 101,20 (4)° ; v = 1655(2) Å³, F (0,0,0) = 308 ; μ = 0,65 cm⁻¹ ; Z = 4 ; D_c = 1,16.

Cristal prisme : 0,24 x 0,30 x 0,35 mm.

La collection de données fournit 3892 réflexions indépendantes (1290 avec I > v (I)). La structure est résolue par les méthodes directes. Après les affinements habituels, la majorité des atomes d'hydrogène est localisée à l'aide d'une différence de Fourier, les atomes restant étant positionnés par le calcul. Le meilleur affinement global par matrice complète (x, y, z, β pour les atomes non hydrogène, atomes d'hydrogène fixés) donne R = 0,069, R_w = 0,064.

Composé **8b**

C₂₃H₂₄O : M = 316,4 ; monoclinic P2₁/c : a = 12,830 (3) ; b = 7,701 (2) ; c = 18,400 (5) Å ; β = 98,35 (2)° ; v = 1798 (1) Å³, F (0,0,0) = 680 ; μ = 0,70 cm⁻¹ ; Z = 4 ; D_c = 1,22.

Cristal prisme : 0,4 x 0,3 x 0,3 mm.

L'enregistrement sur diffractomètre automatique a fourni 4049 réflexions indépendantes dont 2132 avec I > v (I). La structure est résolue à l'aide des méthodes directes : les 24 premiers pics de la carte de Fourier

correspondent aux 24 atomes non hydrogénés de la molécule. Après les affinements en isotrope puis en anisotrope, les atomes d'hydrogène sont localisés entre 0,47 et 0,24 e Å⁻³. Le meilleur affinement global par matrice complète (x, y, z, β pour les atomes non hydrogène et x, y, z pour les atomes d'hydrogène) donne $R = 0,051$ et $R_w = 0,054$.

Références

1. Krapcho, P.A. *Synthesis*, 1978, 77-126.
2. Corey, E.J. ; Girotra, N.N. ; Mathew, C.T. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1557-1559.
3. Crandall, T.G. ; Lawton, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 2127-2129.
4. Pinder, A.R. ; Price, S.J. ; Rice, R.M. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2202-2204.
5. Williams, J.R. ; Sarkisian, G.M. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 4463-4464.
6. Lange, G.L. ; Campbell, H.M. ; Neidert, E. *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 2117-2121.
7. Mousseron, M. ; Jacquier, R. ; Christol, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1957, 346-356.
8. Marx, J.N. ; Norman, L.R. *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1602-1606 et réf. citées.
9. Danishefsky, S. ; Etheredge, S.J. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4604-4605.
10. Okada, K. ; Sakuma, H. ; Kondo, M. ; Inoue, S. *Chem. Lett.*, 1979, 3, 213-216.
11. Richards, C.G. ; Thurston, D.E. *Tetrahedron*, 1983, 39, 1817-1821.
12. Roush, W.R. ; D'Ambra, T.E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 1058-1060.
13. Schlessinger, R.H. ; Schultz, J.A., *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 407-408.
14. Eaton, P.E. ; Bunuelle, W.H. *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 23-26.
15. Gras, J.L. ; Guérin, A. *Tetrahedron Letters*, 1985, 26, 1781-1784.
16. Hmamouchi, M., Thèse de 3ème Cycle, 1982, Faculté des Sciences, Rabat, Maroc.
17. Lamiri, M., Thèse de 3ème Cycle, 1986, Faculté des Sciences, Rabat, Maroc.
18. Karplus, M. *J. Chem. Phys.*, 1959, 30, 11-13.
19. Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2870-2871.
20. Koelsch, C.F. ; Hochmann, H. ; Le Claire, C.D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, 65, 59-60.
21. Hassner, A. ; Cromwell, N.H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 893-900.
22. The atomic co-ordinates for this work are available on request from the Director of the Cambridge Crystallographic Data Center, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW. Any request should be accompanied by the full literature citation for this communication. Supplementary data include atom coordinates, bond lengths and bond angles.