

FORMATION DE CYCLOPENTANES LORS DE REACTIONS DE HECK*

Guy FOURNET, Geneviève BALME et Jacques GORE,
Laboratoire de Chimie Organique 1, associé au CNRS, Université Claude Bernard, ESCIL
43 Bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne, France.

(Received in Belgium 5 August 1990)

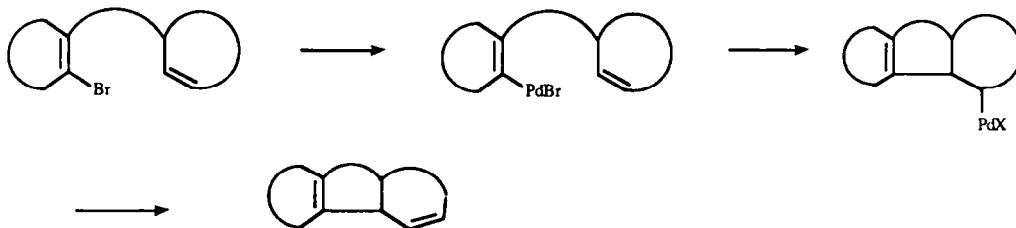
Résumé. Le déplacement intramoléculaire d'une liaison Carbone sp^3 -Palladium par un nucléophile carboné conduit à des composés cyclopentaniques lors de réactions de Heck menées sur des alcènes possédant en δ de la double liaison un énolate de β -diester, β -céto-ester ou β -sulfonyl ester. Lorsque cet énolate est en β ou en ϵ de la double liaison, ou dans le cas d'une amine δ -éthylénique, cette cyclisation n'a pas lieu et on observe des produits de β -élimination.

Summary. The Heck reaction of alkenes bearing in δ position an enolate of β -diester, β -keto ester or β -sulfonyl ester leads to cyclopentanes issued from the intramolecular displacement of the carbone sp^3 -palladium bond by this enolate. This cyclisation is not observed when the enolate is in β or ϵ position or in the case of a δ -ethylenic amine and β -elimination products are only obtained.

Dans les dix dernières années, de nombreux exemples de carbocyclisation mettant en jeu l'attaque intramoléculaire d'un complexe π -allylique du palladium par un énolate ont été décrits et ce type de réaction a donné lieu à d'intéressantes applications en synthèse (pour revue, voir 1).

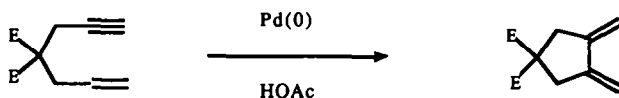
Un autre type de carbocyclisation catalysée par les complexes du palladium(o) a été plus récemment étudié. Basé sur une réaction de Heck (2) intramoléculaire, il a été à la source de divers travaux se différenciant, d'une part par la manière d'engendrer le complexe σ -vinylique (ou arylique) initial, d'autre part par la nature du système bicyclique ou polycyclique formé, et enfin par l'évolution du complexe σ -palladique.

Les travaux les plus courants mettent en jeu une seule réaction de Heck intramoléculaire et conduisent à la formation d'un seul cycle après addition oxydante du palladium par un bromure vinylique (ou arylique), insertion du vinyl (ou de l'aryl) palladium dans une double liaison convenablement située pour qu'il y ait formation d'un cycle à 5 ou 6 chaînons, puis β -élimination du σ -alkylpalladique en résultant (3).

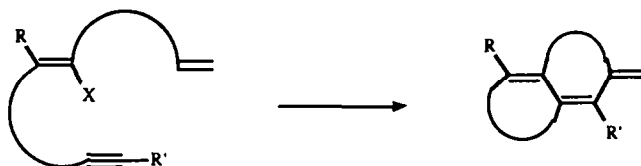


*Publication préliminaire : G. FOURNET, G. BALME et J. GORE, *Tetrahedron Letters*, 1989, **30**, 69.

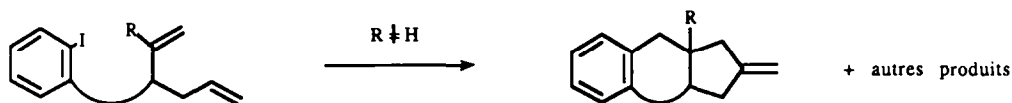
Dans les travaux du groupe de Trost, le σ -vinylpalladium initial est engendré par hydropalladation régiosélective de la triple liaison d'un ène-6 yne-1 (4).



Les travaux décrivant des polycyclisations sont plus rares : ils mettent en jeu plusieurs réactions de Heck successives, la "cascade" ne pouvant se produire que si les complexes σ -palladiques intermédiaires ne peuvent donner lieu à β -élimination. Tel est le cas lorsqu'une triple liaison est intercalée dans le système halogénure vinylique - double liaison (E.I. Negishi et coll.) (5)...

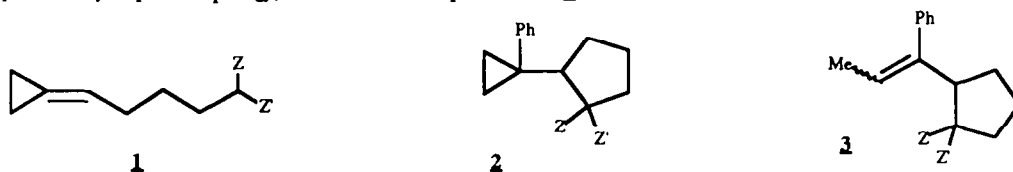


... ou lorsque le σ -alkyl palladium intermédiaire ne possède pas d'hydrogène en β du palladium (L.E. Overman et coll.) (6) .



Comme déjà mentionné, tous ces processus catalytiques se terminent en général par une réaction de β -élimination. Dans certains cas toutefois, un vinylpalladium issu de la cyclisation mettant en jeu une triple liaison ou un alkyl palladium ne pouvant pas se β -éliminer ont pu être piégés par des organométalliques (zincique, borane, stannique) ou par l'acrylate de méthyle (7).

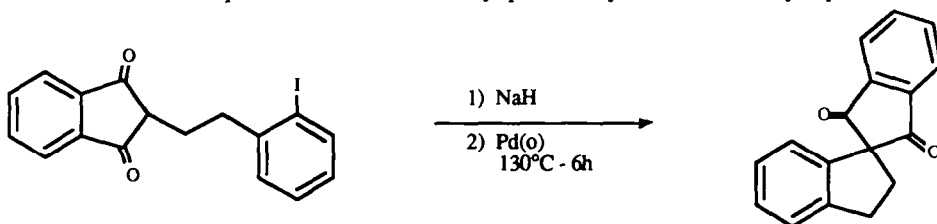
Lors d'une étude portant sur la carbopalladation des alkylidène-cyclopropanes (8) , nous avons récemment montré que les composés **1** ($Z = \text{CO}_2\text{Me}$, $Z' = \text{CO}_2\text{Me}$, COMe , SO_2Ph) conduisaient préférentiellement aux produits cyclopentaniques **2**, à côté de faibles quantités de **3**.



Les composés **3**, produits attendus de la réaction, résultaient de la capture du π -allyl palladium **4** issu de la transposition habituelle du σ -alkyl palladium **5**.

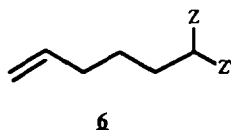


Les composés **2** pouvaient provenir de la cyclisation du complexe **5**, réaction nouvelle de déplacement d'une liaison carbone sp^3 - palladium par un nucléophile carboné. La seule réaction de ce type précédemment décrite concernait l'attaque intramoléculaire d'un aryl-palladium par un énolate de cyclopentanedione (**9**).



La nouveauté de la transformation **1** -> **5** -> **2** provenait de la nature saturée du σ -palladique intermédiaire d'une part, du fait que cet intermédiaire pouvait donner lieu à β -élimination d'autre part. Toutefois, la cyclisation **5** -> **2** ne pouvait être alors qu'un cas d'espèce dû à un caractère fortement électrophile du carbone métallé; celui-ci était en effet simultanément α -cyclopropanique et homo-benzilylique.

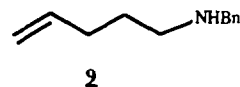
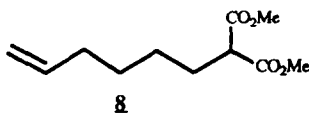
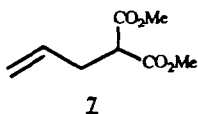
Nous montrerons dans ce mémoire que la réaction est générale en l'appliquant aux énolates de divers substrats **6**.



Préparation des composés **6** et de certains de leurs homologues

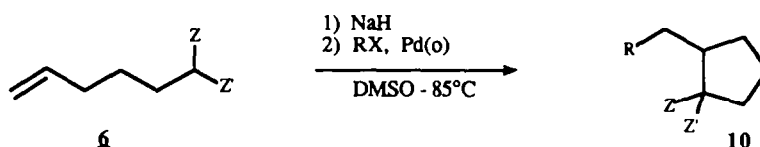
Les composés **6a** ($Z = Z' = CO_2Me$), **6b** ($Z = CO_2Me$, $Z' = COMe$) **6c** ($Z = CO_2Me$, $Z' = SO_2Ph$) ont été obtenus sans problème par alkylation respective du malonate de méthyle, de l'acétylacétate de méthyle et de l' α -phénylsulfonylacétate de méthyle à l'aide du bromo-5 pentène-1 commercial.

Afin d'étudier l'éventuelle formation d'un cyclopropane, d'un cyclohexane ou d'une pyrrolidine, nous avons aussi préparé les deux diesters homologues **7** et **8** par alkylation du malonate de méthyle à l'aide respectivement du bromure d'allyle et du bromo-6 hexène-1. Enfin, la réaction de la benzylamine avec le bromo-5 pentène-1 a permis d'obtenir l'amine **9**.



Réaction de carbopalladation des composés **6**

La carbopalladation des composés **6**, dans tous les cas étudiés, conduit à la formation des composés cyclopentaniques **10** (Tableau). Les meilleures conditions consistent à traiter l'énolate de sodium de **6a**, **6b** ou **6c**, résultant de l'action de l'hydruure de sodium sur le substrat, par 1,1 équivalent molaire de l'halogénure insaturé en présence de 4 % du complexe de palladium(o) formé in situ par réaction du diphénylphosphino-éthane (dppe) sur le palladium bis-dibenzylidène acétone. Le choix du solvant apparaît primordial : la réaction de **6a** avec l'iodobenzène dans le THF à reflux conduit après 24 heures à de faibles quantités de **10a** (<10%) accompagnées d'un mélange d'autres produits dont l'analyse n'a pas été entreprise. La même réaction dans le DMSO à 85° (concentration en **6a** de l'ordre de 0,25M) a conduit à la seule formation de **10a** isolé par chromatographie avec un rendement de 75%.



Substrat	RX	temps de réaction*	Produit (Rdt **)
6a Z = Z' = CO ₂ Me	PhI	75 mn	10a1 (75%)
	Bromo-2 propène	105 mn	10a2 (57%)
	Iodo-4 toluène	150 mn	10a3 (80%)
	Iodo-2 anisole	240 mn	10a4 (78%)
6b Z = CO ₂ Me Z' = COMe	PhI	240 mn	10b (75%) 2 diastéréoisomères*** en proportions 70/30
6c Z = CO ₂ Me Z' = SO ₂ Ph	PhI	360 mn	10c (78%) 2 diastéréoisomères*** en proportions 80/20

* Les réactions, suivies par CPG, sont arrêtées après la disparition totale du produit de départ

** Rendements en produits isolés par chromatographie

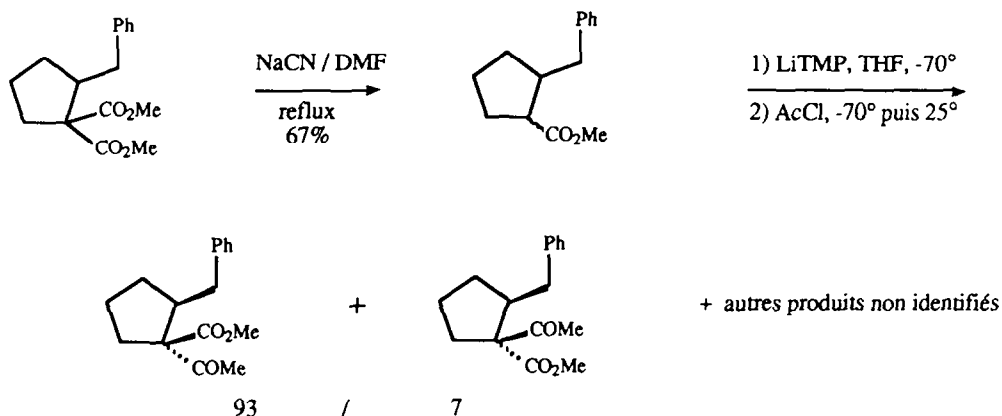
*** Voir texte

TABLEAU

Les autres réactions décrites dans le tableau ont été réalisées dans les mêmes conditions et ont permis d'obtenir les composés cyclopentaniques avec des rendements compris entre 75 et 80% lorsque l'halogénure vinylique est un iodobenzène, plus faible lorsqu'il s'agit du bromo-2 propène.

La réaction de l'iodo-benzène avec les énolates de la β -dicétone **6b** et de l' α -sulfonylester **6c** s'effectue avec un certain degré de diastéréosélectivité. Malheureusement, aucune des techniques spectroscopiques utilisées n'a permis d'attribuer avec certitude la structure des deux isomères. Toutefois, il a pu être montré que la réaction du céto-ester **6b** conduisait majoritairement à l'isomère de **10b** possédant les groupements benzyle et acétyle en position trans.

La décarboxylation de **10a1** selon (14), suivie de la réaction d'acétylation de l'énolate du monoester conduit à un mélange complexe dont l'analyse par couplage CPG - spectrométrie de masse met en évidence la présence de 40% des deux isomères de **10b** dans les proportions 93/7. L'attaque de l'énolate s'effectuant par sa face la moins encombrée, on peut déduire la nature de l'isomère majoritaire, qui correspond à celui obtenu dans la réaction de **6b**.

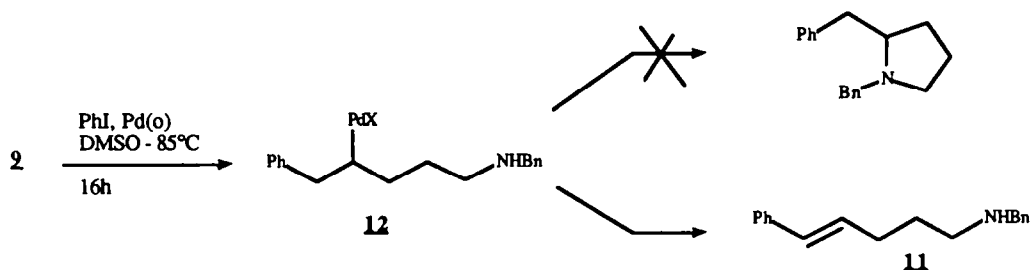


La même attribution n'a pu être faite dans le cas du sulfonyle-ester **10c**, toutes les tentatives pour introduire selon (15) un groupement thio-phényle via la réaction de l'énolate du mono-ester avec le diphenyle disulfure s'étant révélées vaines. On peut malgré tout supposer, compte tenu du résultat décrit ci-dessus, que l'isomère majoritaire de **10c** est celui qui possède le groupement le plus encombrant (PhSO_2) en trans du groupement benzyle.

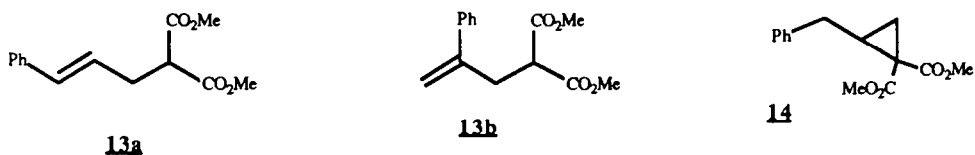
Réaction de carbopalladation des composés 7, 8 et 9

Les réactions de ces trois substrats avec l'iodo-benzène dans les conditions décrites ci-dessus n'ont pas permis d'obtenir les produits cyclisés attendus.

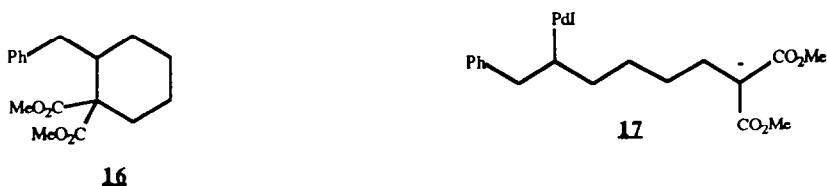
- Le traitement de l'amine **9** conduit exclusivement avec un rendement de 60% au composé **11** résultant d'une réaction de Heck classique. L'attaque par l'azote du carbone métallé du complexe intermédiaire **12** pour former une pyrrolidine n'est donc pas observée et ce complexe évolue par le seul processus de β -élimination.



- Dans le cas de l'énolate de **2**, la même réaction mène à un mélange équimoléculaire de trois composés avec un rendement de l'ordre de 65%. Les techniques habituelles de chromatographie sur gel de silice n'ont malheureusement pas permis de séparer ces trois composés. Toutefois, l'analyse des spectres de RMN à 300MHz de fractions enrichies a permis de conclure sans ambiguïté que deux de ces produits possédaient les structures **13a** et **13b** et qu'ils résultent donc d'une carbopalladation non-régiosélective suivie d'une β -élimination. Par contre, la structure du troisième composé, lui aussi éthylénique, n'a pu être établie avec certitude. On peut toutefois conclure que le σ -alkyl palladium intermédiaire ne se cyclise pas pour conduire au composé cyclopropanique **14**.



- Enfin, la réaction de l'énolate de **8** avec l'iodobenzène dans les mêmes conditions est lente (20 h) et conduit à un mélange complexe d'au moins six produits inséparables mais dont la nature majoritairement éthylénique se déduit des intégrations du spectre de RMN. S'il n'est pas possible de conclure de manière certaine à l'absence du composé cyclohexanique **16**, on peut toutefois déduire de cette réaction que l'attaque intramoléculaire du carbone métallé du complexe **17** par le nucléophile carboné n'est pas un processus favorisé. On peut avancer que la complexité du produit résulte d'une carbopalladation et d'une β -élimination non régiosélective suivies peut être de migrations de l'insaturation dans la chaîne carbonée, processus parfois observé dans des réactions de Heck (10).



Commentaires

Nous avons donc pu montrer dans cette étude que des cyclisations pouvaient être observées dans des réactions de Heck sur des substrats éthyléniques possédant une fonction nucléophile. Elles résultent alors du déplacement par ce nucléophile d'une liaison carbone sp^3 -palladium, processus inhabituel en compétition avec une réaction classique de β -élimination. Cette dernière l'emporte sauf s'il peut y avoir formation d'un cycle à cinq chaînons et la cyclisation est exclusive et générale si le nucléophile est carboné (11).

Nous tentons actuellement de déterminer les raisons de cette limitation en étudiant le mécanisme de la réaction (S_N2 **a** ou élimination réductrice sur un palladocycle **b**) et/ou en essayant de trouver des conditions opératoires défavorisant au maximum les processus de β -élimination.

**PARTIE EXPERIMENTALE**

Les spectres IR sont obtenus sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 337 (la fréquence des bandes d'absorption est exprimée en cm^{-1}). Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des appareils VARIAN EM360, BRUCKER 80CW, BRUCKER AC200 ou BRUCKER AM300 (solvant $CDCl_3$, référence interne TMS ; déplacements exprimés en ppm et constante de couplage J en Hz), les spectres de masse sur spectrographes NERMAG R10-10S (impact électronique, $E_i = 70eV$) couplé à un chromatographe DELSI DI 700 (colonne capillaire OV1, 25m). Les solvants de réaction DMSO, DMF, MeOH sont distillés sur desséchants selon (12) et le THF sur CaH_2 .

Méthoxycarbonyle-2 heptène-6 oate de méthyle **6a**

A 0,59 g (14,8 mmol) de NaH en dispersion à 60% dans l'huile et 0,67 g (4,0 mmol) de KI dans 27 ml de solvant (mélange THF/DMF = 1) est ajouté 1,84 ml (16,1 mmol) de malonate de méthyle à 0°C. On porte à température ambiante et on ajoute 2,0 g (13,4 mmol) de bromo-5 pentène-1 en une portion, on agite ensuite la nuit à 70°C (14 h). Après retour à température ambiante le milieu réactionnel est dilué dans l'éther et lavé par HCl 3% puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, le produit brut est distillé sous vide pour donner 2,3 g (86%) de **6a** (E_{b1mm}^{Hg} 67°C).

IR : 3080, 1760, 1740, 1640, 910. ; RMN 1H (60Mz) : 1,1 à 2,3 (6H, m) ; 3,35 (1H, t, $J=7$) ; 3,7 (6H, s) ; 4,8 à 5,2 (2H, m) ; 5,8 (1H, m). CPG/SM : 120°C/ t_R = 5 mn ; 169 (M-OMe, 4), 145 (22), 136(52), 132(52), 113(9), 108(36), 100(27), 181(38), 69(30), 59(51), 55(76), 41(100). ANAL. Calc. pour $C_{10}H_{16}O_4$: %C = 59,98, %H = 8,05 ; Trouv. %C = 59,75, %H = 8,15.

Acétyle-2 heptène-6 oate de méthyle 6b

A une solution de méthylate de sodium dans le méthanol préparée à partir de 340 mg (8,5 mmol) de NaH en dispersion dans l'huile à 60% et 8 ml de méthanol sont ajoutés successivement, en une portion, 500 mg (3,0 mmol) de KI, 987 mg (8,5 mmol) d'acétoacétate de méthyle puis 1,0 ml (8,5 mmol) de bromo-5 pentène. On porte 18 h à reflux et, après retour à température ambiante, le méthanol est évaporé; on reprend par l'éther et on lave par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : éther de pétrole/AcOEt = 85/15) ; on isole 939 mg (60%) de **6b**.

IR : 3080, 1750, 1720, 1645, (1620), 1000, 920. ; **RMN ¹H** (60Mz) : 1,0 à 2,3 (6H, m) ; 2,2 (3H, s) ; 3,4 (1H, t, J=7) ; 3,7 (6H, s) ; 4,8 à 5,2 (2H, m) ; 5,8 (1H, m). **CPG/SM** : 120°C/t_R = 4 mn ; 152 (M-OMe, <1%), 142 (3), 129(5), 116(7), 109(5), 101(4), 87(14), 81(5), 68(7), 55(19), 43(100).

Phénylesulfonyle-2 heptène-6 oate de méthyle 6c

Préparé de la même manière et à la même échelle que **6b** en remplaçant l'acétoacétate de méthyle par le phénylesulfonyleacétate de méthyle. Purification du brut sur gel de silice (Eluant : éther de pétrole.AcOEt = 60/40) (Rdt : 63%).

IR (CHCl₃) : 3060, 3020, 1735, 1640, 1585, 920, 840 ; **RMN ¹H** (80Mz) : 1,15 à 1,70 (2H, m) ; 1,85 à 2,25 (4H, m) ; 3,70 (3H, s) ; 3,95 (1H, dd, J=6 ; 9) ; 4,85 à 5,20 (2H, m) ; 5,80 (1H, m) ; 7,45 à 8,0 (5H, m). **SM** : 141 (M-SO₂Ph, 26), 125(10), 109(22), 97(8), 81(41), 77(100), 67(14), 55(42), 41(52). **Fus.**(non corrigé) : 36-38°C (pentane). **ANAL.** Calc. pour C₁₄H₁₈SO₄ : %C = 59,55, %H = 6,43 ; Trouv. %C = 55,94 %H = 6,32.

Méthoxycarbonyle-2 pentène-4 oate de méthyle 7

Préparé de la même manière et à la même échelle que **6b** à partir du chlorure d'allyle et du malonate de méthyle. Purification du brut sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/AcOEt = 85/15) ; Rdt = 51 %.

IR : 3080, 1760, 1740, 1650, 930 **RMN ¹H** (60Mz) : 2,55 (2H, dd, J=7 ; 7) ; 3,4 (1H, t, J=7) ; 3,65 (6H, s) ; 4,8 à 5,2 (2H, m) ; 5,8 (1H, m). **CPG/SM** : 70°C (2 mn) puis 200°C à 10°C mn-1/t_R = 6 mn ; 172 (M+, <1%) ; 141 (5), 113(59), 81(87), 65(30), 58(70), 53(100), 41(72), 39(75), 27(90). **ANAL.** Calc. pour C₈H₁₂O₄ : 55,81, %H = 7,02 ; Trouv. %C = 55,53, %H = 7,12.

Méthoxycarbonyle-2 octène-7 oate de méthyle 8

Préparé de la même manière et à la même échelle que **6a** à partir du bromo-7 heptène-1 et du malonate de méthyle. Purification du brut sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/AcOEt = 85/15) ; Rdt = 55 %.

IR : 3080, 1760, 1740, 1640, 910. **RMN ¹H** (60Mz) : 1,0 à 2,2 (8H, m) ; 3,3 (1H, t, J=7) ; 3,6 (6H, s) ; 4,7 à 5,1 (2H, m) ; 5,7 (1H, m). **CPG/SM** : 130°C /t_R = 5,5 mn ; 182[M-(HOMe),3], 145 (28), 132 (40), 122 (26), 100 (27), 95 (23), 87 (22), 80 (40), 67 (29), 55 (100), 41 (99). **ANAL.** Calc. pour C₁₁H₁₈O₄ : %C = 61,66, %H = 8,47 ; Trouv. %C = 61,78, %H = 8,66.

Benzyle(pentène-4 yle-1) amine 9

Préparée selon (14) à l'aide du bromo-5 pentène-1. échelle 4 mmol. Purification du brut sur gel de silice (Eluant AcOEt/MeOH (+εNH₄OH) = 20/1) ; Rdt = 76 %.

IR : 3080, 3060, 3030, 1640, 910 RMN^1H (60Mz) : 1,3 à 2,3 (4H, m) ; 2,6 (2H, t, $J=7$) ; 3,7 (2H, s) ; 7,3 (5H, s). **CPG/SM** : 130°C (2 mn) puis 200°C à 10°C $\text{mn}^{-1}/t_{\text{R}} = 5$ mn ; 175 (M^+ , <1%) ; 160 (77) ; 120 (19) , 91 (100) , 65(15) , 41 (16). **ANAL.** Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$: %C = 82,23 , %H = 9,78 ; Trouv. %C = 81,93 ; %H = 9,65.

Carbocyclisations

Mode opératoire type : Benzyle-2 diméthoxycarbonyle-1,1 cyclopentane **10a1**

A 35 mg (0,9 mmol) de NaH en dispersion à 60% dans l'huile, recouverts par 1 ml de DMSO est ajoutée goutte à goutte à température ambiante par l'intermédiaire d'une canule une solution de 170 mg (0,85 mmol) de diester **6a** dans 1 ml de DMSO. On agite 10 mn avant d'ajouter une solution d'organopalladique préparée à partir de 19 mg (0,033 mmol) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 13mg (0,033 mmol) de dppe et 0,117 ml (0,93 mmol) de PhI. On poursuit l'agitation 1,25 h à 85°C. Après retour à température ambiante, dilution dans l'éther et lavages par une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore le solvant. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole/AcOEt = 85/15) ; on isole 177 mg (75 %) de **10a1**. IR : 3080, 3060, 3020, 1735, 1605, 1585, 750, 705. RMN^1H (300Mz) : 1,35 à 1,60 (2H, m) ; 1,65 à 1,90 (2H, m) ; 2,07 (1H, ddd, $J = 5,3 ; 9,2 ; 13,8$) ; 2,21 (1H, dd, $J=11,6 ; 13,0$) ; 2,49 (1H, ddd, $J=7,1 ; 8,8 ; 13,8$) ; 2,73 à 2,85 (1H, m) ; 3,06 (1H, dd, $J=3,5 ; 13,0$) ; 3,73 (3H, s) ; 3,75 (3H, s) ; 7,15 à 7,30 (5H, m) ; RMN^{13}C (75MHz) : 22,66(t) ; 30,36(t) ; 34,39(t) ; 37,57(t) ; 48,51(d) ; 52,10(q) ; 52,45(q) ; 63,25(s) ; 125,98(d) ; 128,31(d) ; 128,91(d) ; 141,09(s) ; 171,91(s) ; 172,91(s). **CPG/SM** : 170°C (3 mn) puis 250°C à 10°C/ $\text{mn}^{-1}/t_{\text{R}} = 11$ mn ; 276 (M^+ , 6) ; 212 (8) , 184(40) , 145(13) , 129(18) , 118(25) , 91(100) , 77(9) , 67(21) , 59(34) , 41(36). **ANAL.** Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$: %C = 69,54 , %H = 7,29 ; Trouv. %C = 69,38 % , H = 7,35.

Diméthoxycarbonyle-1,1 (méthylène-2 propanyle)-2 cyclopentane **10a2**

Préparé à partir du substrat **6a** et du bromo-2 propène en 1,75 h ; échelle : 0,86 mmol. Purification du brut sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/AcOEt = 85/15) ; Rdt = 75 %.

IR : 3080, 1735, 1650, 900. RMN^1H (300Mz) : 1,35 à 1,62 (2H, m) ; 1,73 (3H, s) ; 1,76 à 1,93 (3H, m) ; 2,05 (1H, ddd, $J=4,8 ; 9,2 ; 13,8$) ; 2,28 (1H, dd, $J=3,3 ; 13,5$) ; 2,43 (1H, ddd, $J=7,4 ; 8,5 ; 13,8$) ; 2,74 (1H, m) ; 3,71 (3H, s) ; 3,73 (3H, s) ; 4,69 (1H, s élargi) ; 4,73 (1H, s élargi). RMN^{13}C (75MHz) : 22,04(q) ; 22,72(t) ; 30,31(t) ; 34,26(t) ; 39,70(t) ; 43,97(d) ; 52,04(q) ; 52,44(q) ; 63,36(s) ; 111,67(t) ; 144,12(s) ; 171,83(s) ; 173,00(s). **CPG/SM** : 170°C (2 mn) puis 200°C à 10°C/ $\text{mn}^{-1}/t_{\text{R}} = 6$ mn ; 240 M^+ , <1%) ; 180 (44) , 165(59) , 149(39) , 93(44) , 79(70) , 67(72) , 59(100) , 55(57) , 41(77). **ANAL.** Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$: %C = 64,98 , %H = 8,39 ; Trouv. %C = 65,00 , %H = 8,67.

Diméthoxycarbonyle-1,1 o-tolyl-2 cyclopentane **10a3**

Préparé à partir du substrat **6a** et de l'iodo-4 toluène en 2,5 h ; échelle : 1 mmol. Purification du brut sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/AcOEt = 90/10) ; Rdt = 80 %.

IR : 3080, 3040, 3020, 1730, 845, 810, 780. RMN^1H (300Mz) : 1,35 à 1,65 (2H, m) ; 1,65 à 1,90 (2H, m) ; 2,06 (1H, ddd, $J=5,3 ; 9,3 ; 13,7$) ; 2,16 (1H, dd, $J=11,7 ; 12,9$) ; 2,31 (3H, s) ; 2,47 (1H, ddd, $J=7,1 ; 8,7 ; 13,7$) ; 2,75 (1H, m) ; 3,01 (1H, dd, $J=3,4 ; 12,9$) ; 3,73 (3H, s) ; 3,75 (3H, s) ; 7,09 (5H, s).

CPG/SM : 220°C/t_R = 3,5 mn ; 290 (M⁺, 11) , 198(49) , 183(5) , 171(7) , 158(5) , 143(11) , 129(26) , 113(16) , 105(100) , 91(18) , 77(35) , 67(24) , 59(44) , 41(24). ANAL. Calc. pour C₁₇H₂₂O₄ : %C = 70,32 , %H = 7,64 ; Trouv. %C = 70,42 %H = 7,78.

o-Anisyle-2 diméthoxycarbonyle-1,1 cyclopentane 10a4

Préparé à partir du substrat **6a** et de l'iodo-2 anisole en 4 h, échelle 1 mmol. Purification du brut sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/AcOEt = 90/10) ; Rdt = 78 %.

IR : 3080, 3020, 1730, 1600, 1585, 755. RMN ¹H (300Mz) : 1,40 à 1,60 (2H, m) ; 1,60 à 1,70 (1H, m) ; 1,70 à 1,85 (1H, m) ; 2,08 (ddd, J=4,8 ; 8,9 ; 13,7) ; 2,37 (1H, dd, J=11,3 ; 12,7) ; 2,47 (1H, ddd, J=6,9 ; 8,9 ; 13,7) ; 2,83 (1H, m) ; 2,92 (1H, dd, J=3,6 ; 12,7) ; 3,73 (3H, s) ; 3,74 (3H, s) ; 3,80 (3H, s) ; 6,85 (2H, m) ; 7,16 (2H, m). CPG/SM : 220°C/t_R = 4 mn : 306 (M⁺, 14), 214(40), 199(7), 185(3), 174(11), 159(9), 148(22), 128(7), 121(50), 108(9), 91(100), 78(18), 65(25), 59(21), 41(13). ANAL. Calc. pour C₁₇H₂₂O₅ : %C = 66,65 , %H = 7,24 ; Trouv. %C = 66,73 %H = 7,20.

Acétyle-1 benzyle-2 méthoxycarbonyle-1 cyclopentane 10h

Préparé à partir du substrat **6h** et de l'iodo benzène en 4 h ; échelle : 1 mmol. Purification du brut sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/AcOEt = 85/15) ; Rdt = 75 % . (2 diastéréoisomères 70/30)

IR : 3080, 3060, 3020, 1745, 1715, 1605, 1590, 750, 710. RMN ¹H (300Mz) isomère majoritaire : 1,30 à 1,60 (2H, m) ; 1,60 à 1,90 (2H, m) ; 2,05 (1H, ddd, J=7,1 ; 8,7 ; 13,8) ; 2,19 (3H, s) ; 2,30 (1H, dd, J=6 ; 4,7) ; 2,40 (1H, ddd, J=5,9 ; 13,8) ; 2,80 (1H, m) ; 2,91 (1H, dd, J=3,6 ; 12,8) ; 3,77 (3H, s) ; 7,15 à 7,30 (5H, m). RMN ¹³C (50MHz) isomère majoritaire : 22,62(t) ; 27,19(q) ; 30,37(t) ; 33,19(t) ; 37,62(t) ; 46,07(d) ; 51,94(q) ; 69,21(s) ; 125,87(d) ; 128,18(d) ; 128,80(d) ; 140,94(s) ; 172,58(s) ; 203,74(s). SM : 242 (M - H₂O, 6) , 183(14) , 129(15) , 115(9) , 95(14) , 50(91) , 77(7) , 65(22) , 43(100).

Benzyle-2 méthoxycarbonyle-1 phénylsulfonyle cyclopentane 10c

Préparé à partir du substrat **6c** et de l'iodo-4 toluène en 6 h ; échelle : 1 mmol. Purification du brut sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/AcOEt = 80/20) ; Rdt = 78 % (2 diastéréoisomères 80/20).

IR : 3080, 3060, 3020, 1735, 1605, 1585, 1680, 1140, 1050, 760, 720, 700, 690. RMN ¹H (80Mz) : 1,20 à 2,45 (7H, m) ; 2,45 à 2,75 (2H, m) ; 2,75 à 3,10 (2H, m) ; 3,73 (3H, s) ; 7,0 à 7,5 (5H, m) ; 7,50 à 7,75 (3H, m) ; 8,0 à 8,25 (2H, m). SM : 216 (M - [HCO₂Me + SO₂Ph] , 27) , 184(43) , 157(16) , 141(6) , 91(100) , 77(30) , 65(12) , 51(10) , 41(15).

Benzyle (phényle-1 pentène-1 yle-5) amine 11

Préparée à partir du substrat **9** et du Ph I en 16 h ; échelle 0,44 mmol comme pour **10a1** sauf traitement : le milieu réactionnel est partagé entre 10 ml HCl 2N et 10 ml d'Et₂O, la phase aqueuse après basification par NH₄OH_{conc.} est extraite par 3 x 40 ml d'AcOEt puis on lave par 2 x 20 ml d'une solution saturée de NaCl. On isole après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation du solvant l'amine **11** pure. Rdt 60%.

IR : 3080, 3060, 3020, 1600, 1580, 1570, 750, 700. RMN ¹H (300 MHz) : 1,70 (2H, quint, J=7) ; 2,25 (2H, dt, J=7; 7) ; 2,70 (2H, t, J=7) ; 3,79 (2H, s) ; 6,25 (1H, td, J=7; 16) ; 6,38 (1H, d, J=16) ; 7,28 (10H, m). CPG/SM : 240°C/t_R = 4mn ; 251 (M⁺, <1%) , 160 (<1%) , 146 (8) , 129 (8) , 120(12) , 115 (13) , 104 (6) , 91 (100) , 77 (8) , 65 (10).

Benzyle-5 méthoxycarbonyle-2 pentène-4 oate de méthyle 13a et Benzyle-4 méthoxycarbonyle-2 pentène-4 oate de méthyle 13b

Préparé à partir du substrat 7 et du PhI en 20 h., échelle 0,95 mmol. Purification du brut réactionnel sur gel de silice (Eluant : éther de pétrole/AcOEt = 85/15). Taux de transformation 88%. Rdt. de l'ordre de 65%. On obtient un mélange de trois produits équimoléculaires parmi lesquels 13a et 13b ont été identifiés.

IR : 3080, 3060, 3020, 1760, 1740, 1680, 1640, 1600, 910, 790, 750, 700. RMN ¹H (300 MHz) : outre les protons relatifs au groupe phényle et à -CH(CO₂Me)₂, les composés 13a et 13b ont été identifiés pour 13a par : 3,13 (2H, dt, J=1,3 ; 7,3 ; -CH₂-CH(CO₂Me)₂) ; 6,15 (1H, td, J=7,3 ; 15,8 ; Ph-CH=CH-) ; 6,48 (1H, d, J= 15,8 ; Ph-CH=) et pour 13b par : 2,80 (2H, dd, J=1,0 ; 7,7 ; -CH₂-CH(CO₂Me)₂) ; 5,13 (1H, s élargi, H-CH=CPh-) ; 5,31 (1H, s élargi, H-CH=CPh-).

Préparation et acylation du benzyle-2 méthoxycarbonyle-1 cyclopentane

Préparé par décarboxylation de 10a1 selon (14) en 2h 30mn. Echelle 3 mmol. Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (Eluant: éther de pétrole/AcOEt = 95/5). Un mélange diastéréoisomérique 84/16 est obtenu.

IR : 3080, 3060, 3020, 1735, 1605, 1585, 750, 705. RMN¹H (80MHz): 1,1 à 2,2 (7H, m) ; 2,2 à 3,0 (5H, m) ; 3,55 (2,52H, s) ; 3,65 (0,48H, s) ; 7,2 (5H, m). SM : 218 (M⁺, 23) , 186 (26) , 158 (59) , 91 (100) , 67 (31).

Le composé précédent soumis au lithien de la tétraméthyle-2,2,6,6 pipéridine à -70°C dans le THF puis au chlorure d'acétyle (16), conduit à un brut réactionnel dont l'analyse CPG indique encore la présence du produit de départ (taux de transformation <50%) et un mélange diastéréoisomérique 93/7 des produits d'acétylation à coté d'autres produits non identifiés. Le produit majoritaire de cette réaction est identique (temps de rétention CPG, spectre de masse) au produit majoritaire de la carbocyclisation de 6b.

Références

1. B.M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, 28, 1173.
2. R.F. Heck, a) *Org. React.*, 1982, 27, 345,
b) *Palladium Reagent in Organic Synthesis*, Ac. Press, 1985, New York.
3. a) R. Grigg, P. Stevenson et T. Worakun, *J.Chem.Soc.Chem.Commun.*, 1984, 1073.
b) Abelman M.M., Taeboem O. et Overman L.E., *J.Org.Chem.*, 1987, 52, 4130.
c) Negishi E.I., Zhang Y. et O'Connor B., *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 2915.
d) Larock R.C., Song H., Baker B.E. et Gong W.H., *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 2919.
e) O'Connor B., Zhang Y., Negishi E.I., Luo F.T. et Cheng J.W., *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 3903.
f) Zhang Y., O'Connor B. et Negishi E.I., *J.Org.Chem.*, 1988, 53, 5588.
g) Wu G.Z., Lamaty F. et Negishi E.I., *J.Org.Chem.*, 1989, 54, 2507.
h) Hegedus L.S., Sestrick M.R., Michaelson E.T. et Harrington P.J., *J.Org.Chem.*, 1989, 54, 4141.
i) premiers résultats de cyclisations énantiosélectives : Sato Y., Sodeoka M. et Shibasaki M., *J.Org.Chem.* 1989, 54, 4738

4. Trost B.M. et Braslau R., *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 4657 et réf. citées.
5. Zhang Y. et Negishi E.I., *J.Amer.Chem.Soc.*, 1989, 111, 3454.
6. Abelman M.M. et Overman L.E., *J.Amer.Chem.Soc.*, 1988, 110, 2328.
7. a) Burns B., Grigg R., Sridharan V., Stevenson P., Sukirthalingam S. et Worakun T., *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1135.
b) Grigg R., Sridharan V., Sukirthalingam S. et Worakun T., *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1139.
c) Wu G.Z., Lamaty F. et Negishi E.I., *J.Org.Chem.*, 1989, 54, 2507.
8. Fournet G., Balme G. et Goré J. a) *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 3855.
b) *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 4533.
c) Fournet G., Balme G., Barieux J.J. et Goré J., *Tetrahedron*, 1988, 44, 5809 et 5821.
9. Ciufolini M.A. et Browne M.E., *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 171.
10. Larock R.C., Leung W.Y. et Stolz Dunn S., *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 6629.
11. Ces mêmes conclusions avaient été tirées de l'étude de la carbopalladation des alkylidèncyclopropanes.
Voir réf.8.
12. Burfield D.R. et Smithers R.H. a) *J.Org.Chem.*, 1978, 43, 3966.
b) *J.Org.Chem.*, 1983, 48, 2420.
13. Godelski S.A., Heacock D.J., Meinhart J.D. et Von Wallendael S., *J.Org.Chem.* 1983, 48, 2101.
14. Dolby L.J. et Biere H., *J.Org.Chem.*, 1970, 35, 3843.
15. Trost B.M., *Chem.Rev.*, 1978, 78, 363.
16. Olfson R.A. et Dougherty C.M., *J.Amer.Chem.Soc.*, 1973, 95, 582.