

FORMATION DE DERIVES CYCLOPENTANIQUES ASSISTEE PAR UNE ESPECE HYDRURE DE PALLADIUM : ASPECTS SYNTHETIQUES ET MECANISME *

Nuno MONTEIRO, Jacques GORE et Geneviève BALME,

Laboratoire de Chimie Organique 1, associé au CNRS, Université Claude Bernard, ESCIL,
43 Bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne, France.

(Received in Belgium 7 September 1992)

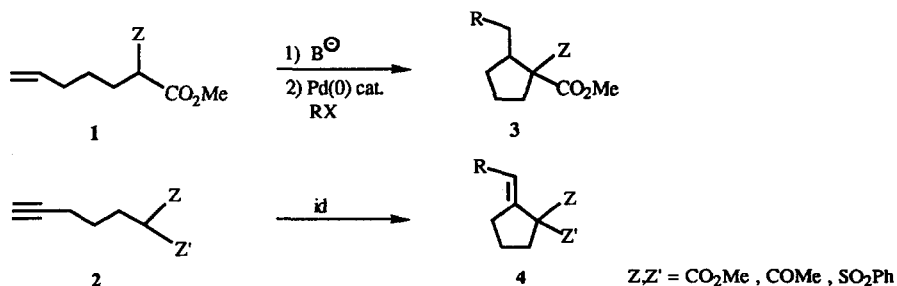
Résumé. En présence d'un complexe de palladium(0) et de t-butylate de potassium, les composés acétyléniques **2** ayant en δ une fonction nucléophile sont transformés dans des conditions douces et avec d'excellents rendements, soit en méthylèncyclopentanes 2,2-difonctionnalisés, soit en 2-méthylcyclopentènes monofonctionnalisés. Le choix des conditions opératoires oriente spécifiquement la réaction vers l'un ou l'autre de ces composés.

Une série d'essais mettant principalement en jeu l'hydrure de potassium comme base a montré que l'espèce catalytique active n'était pas HPdOtBu mais un σ -éthynylpalladium issu de l'insertion du métal dans la liaison carbone-hydrogène acétylénique.

Abstract. In the presence of a palladium(0) complex and potassium t-butoxide, the acetylenic compounds **2** bearing in δ a nucleophilic functionality are smoothly transformed with excellent yields, either into 2,2-difunctionalized methylene cyclopentanes or into monofunctionalized 2-methylcyclopentenes. Each of these compounds can be specifically obtained depending on the choice of the experimental conditions.

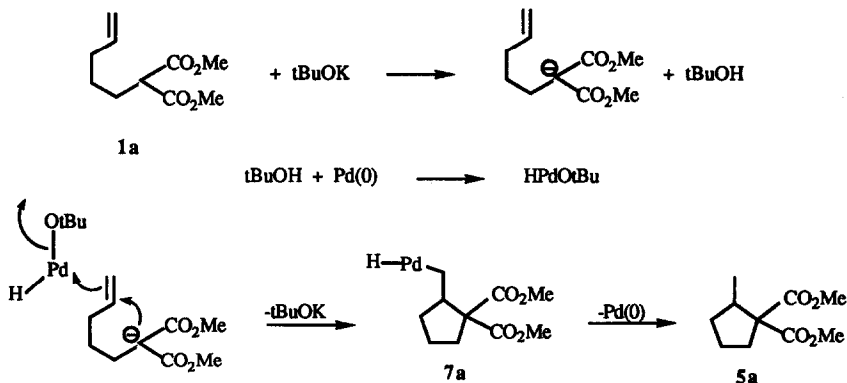
A set of diverse reactions involving mainly potassium hydride as the base showed clearly that HPdOtBu is not the active catalytic species which is mainly a σ -ethynylpalladium hydride formed by the metal insertion in the acetylenic carbon hydrogen bond.

Nous avons récemment montré que les énolates de substrats éthyléniques **1**¹ et acétyléniques **2**² étaient respectivement convertis en cyclopentanes **3** et **4** (R=aryle ou vinyle) lorsqu'ils étaient traités par un halogénure arylique ou vinylique en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de palladium(0). Cette cyclisation a ensuite été expliquée par une attaque nucléophile de l'énolate sur l'insaturation activée par le complexe σ -palladique issu de l'halogénure insaturé **3**.



* Partie de la thèse de doctorat de N.MONTEIRO

Au cours de l'étude portant sur la cyclisation $1a \rightarrow 3a$ ($Z=CO_2Me$, $R=Ph$) en utilisant le tertiobutylate de potassium comme base, $3a$ était quelquefois accompagné, à l'état de traces, du composé $5a$ pouvant résulter du processus représenté ci-dessous : le tertiobutanol, par addition oxydante sur le métal, formerait une espèce HPd-OtBu capable, comme les organopalladiques issus des halogénures aryliques ou vinyliques, de catalyser ce type de cyclisation ⁴.



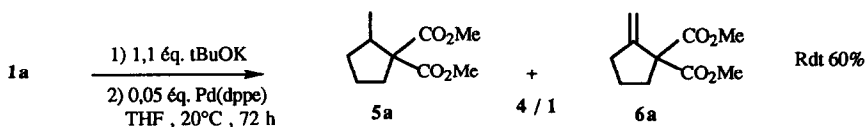
Nous allons dans ce mémoire montrer que ce processus de cyclisation peut être généralisé et que, en l'absence d'halogénure insaturé, il devient exclusif aussi bien pour le composé éthylénique $1a$ que, surtout, pour ses homologues acétyléniques 2 convertis avec d'excellents rendements en 4 ($R=H$) ou en d'autres composés en dérivant. Toutefois, l'emploi d'autres conditions expérimentales jointes à certaines données de la littérature nous ont amenés à remettre en cause l'intervention exclusive de l'espèce $tBuOPdH$ comme agent électrophile provoquant la cyclisation. Nous montrerons que l'espèce "hydrure de palladium" mise en jeu serait plutôt formée par insertion du complexe de palladium(0) dans la liaison C-H acétylénique.

I - Aspects synthétiques

Etude de la cyclisation des éthyléniques 1.

La détermination des conditions optimales de la réaction de cyclisation des substrats de type 1 en présence uniquement de t-butylate de potassium et de palladium(0) a été effectuée sur le diester $1a$. De nombreux essais dans différents solvants (THF, NMP, toluène), à diverses températures (20 à 70°C) et avec plusieurs catalyseurs [$Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $CHCl_3$ + 1 dpe ou 1 dppp] ont montré que seules certaines conditions opératoires [1,1 éq. $tBuOK$, 0,05 éq. $Pd(dpe)$, 72 h à 20° dans le THF] permettaient de transformer le produit de départ en un mélange de deux composés $5a$ et $6a$ dans un rapport 4/1 et avec un rendement de 60%. L'obtention de ces deux composés est en accord avec l'hypothèse de la formation de l'intermédiaire $7a$ qui peut évoluer vers $5a$ par élimination réductrice ou vers $6a$ par β -élimination.

Un changement d'un des paramètres expérimentaux entraîne la formation en quantités plus ou moins importantes de composés linéaires isomères issus de $1a$ par migration de la double liaison le long de la chaîne carbonée.

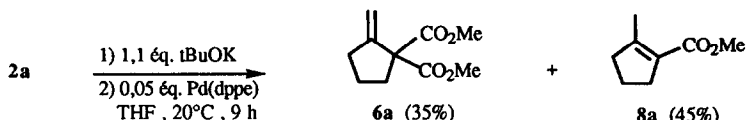


Par ailleurs, tous ces essais ont montré l'impossibilité d'orienter sélectivement la réaction vers **5a**, d'augmenter son rendement et de l'appliquer à d'autres substrats **1** ($Z = \text{SO}_2\text{Ph}$ ou $Z = \text{CN}$).

En conséquence, nous avons décidé de porter notre attention sur les substrats acétyléniques **2**.

Cyclisation du composé acétylénique **2a**

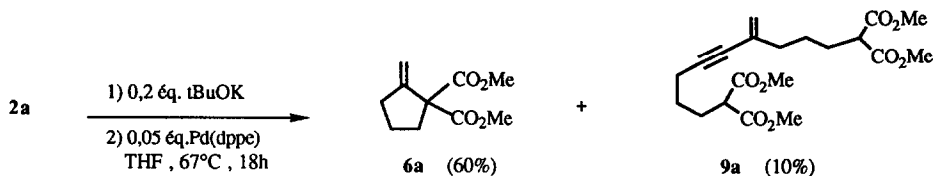
Le traitement de l'homologue acétylénique **2a** ($Z=Z'=\text{CO}_2\text{Me}$) par 1,1 éq. de t-butyrate de potassium et 0,05 éq. du complexe Pd(dppe) dans le THF à 20°C conduit, après 9 h de réaction, à un mélange des deux produits cyclisés **6a** et **8a** aisément séparables par chromatographie-éclair et dont les rendements en produits isolés sont respectivement de 35% et 45%.



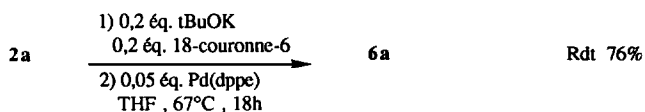
Le composé **6a**, traité par 1,1 éq de t-butyrate de potassium au reflux du THF a été quantitativement transformé en **8a**. Dans l'hypothèse où la formation de **8a** serait due à la décarboxylation du produit de cyclisation **6a** par attaque de la base régénérée en cours de réaction, nous avons recherché les conditions qui permettraient d'obtenir exclusivement l'un ou l'autre de ces composés en jouant principalement sur la quantité de base ajoutée.

C'est ainsi que **2a** a été converti totalement en **8a** avec un rendement de 75% lorsque la réaction est effectuée en présence de 1,1 éq de base au reflux du THF pendant 3 heures.

Si la réaction est effectuée en présence de seulement 0,2 éq de t-butyrate de potassium, **2a** est totalement transformé au bout de 18 h au reflux du THF en un mélange du composé cyclisé **6a** et d'un composé acyclique **9a** dont l'origine sera discutée ultérieurement.



Ayant vu précédemment, dans le cas des dérivés éthyléniques **1**³ la grande influence des conditions opératoires sur la vitesse et le rendement de la réaction de cyclisation, en particulier le rôle joué par la présence de cryptands du contre-ion, nous avons réussi à obtenir uniquement **6a** avec un rendement de 76% en utilisant 0,2 éq. de t-butyrate de potassium et des quantités équivalentes de 18-couronne-6. Par ailleurs, ces réactions donnent des résultats similaires si l'on utilise le méthylate de potassium à la place du t-butyrate de potassium.



Préparation et cyclisation des dérivés acétyléniques de type 2 et 13

a) Préparation

Le composé **2b** a été préparé par alkylation de l'énolate de sodium de l'acétylacétate de méthyle par le 5-chloro-pent-1-yne, la réaction étant conduite au reflux d'un mélange THF/DMF pendant 24h.

Les dérivés **13a** et **13b** sont issus de la même réaction, les énoles du malonate de diméthyle et de l'acétylacétone étant alkylés par le mésylate de l'hex-5-yn-1-ol.

Les composés **2c** et **2d** résultent de l'alkylation de l'acétylacétone et du cyanoacétate de méthyle par le 5-iodo-pent-1-yne dans le toluène en présence de DBU, la réaction s'effectuant à température ambiante en 20h.

Le composé **2e** provient de l'alkylation de l'énolate de sodium du glutaconate de méthyle par le 5-iodo-pent-1-yne, dans le DMF à température ambiante.

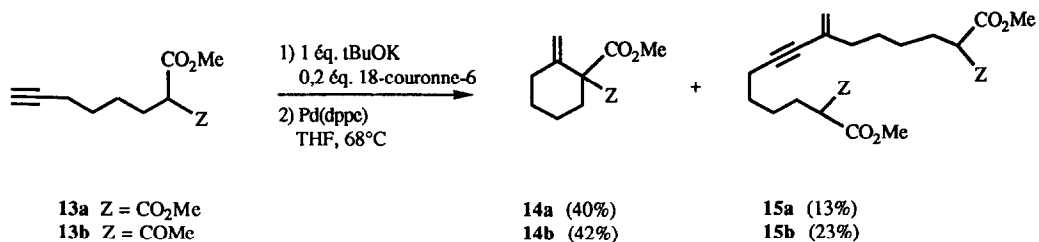
b) Cyclisation

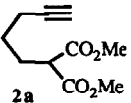
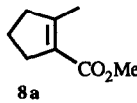
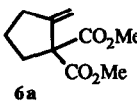
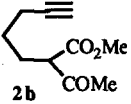
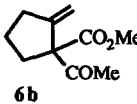
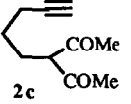
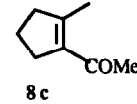
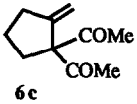
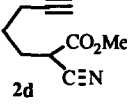
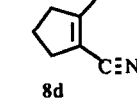
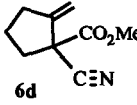
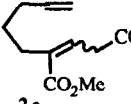
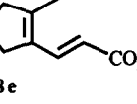
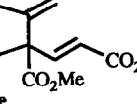
L'étude des réactions de cyclisation des substrats de type **2** précédemment préparés, a été entreprise. Dans tous les cas, les énoles sont formés par action du t-butylate de potassium dans le THF, soit en utilisant des quantités stoechiométriques de cette base (procédure A), soit en utilisant 0,2 éq. d'alcoolate en présence de quantités équivalentes de 18-couronne-6 (procédure B).

Les résultats sont consignés dans le tableau et montrent que les composés de type **8** (procédure A) ou **6** (procédure B) sont toujours obtenus sélectivement avec d'excellents rendements. Il est à noter, en ce qui concerne le substrat **2e**, que le glutaconate de méthyle n'avait jamais, à notre connaissance, été utilisé comme nucléophile dans des réactions mettant en jeu un organopalladium.

Afin de vérifier si cette réaction était générale, nous l'avons appliquée aux homologues supérieurs **13** qui pouvaient conduire aux dérivés cyclohexaniques **14**.

Des conditions plus sévères sont nécessaires pour cycliser les composés **13a** et **13b**. Il faut en effet effectuer la réaction en présence d'1 éq. de base et 0,2 éq. d'éther couronne puis chauffer 48h au reflux du THF pour le premier et 30h pour le second. Les rendements en méthylène cyclohexane sont cependant modestes car la réaction n'est pas univoque : **14a** et **14b** sont toujours respectivement accompagnés des composés acycliques **15a** et **15b** qui ont la même origine que **9a**.

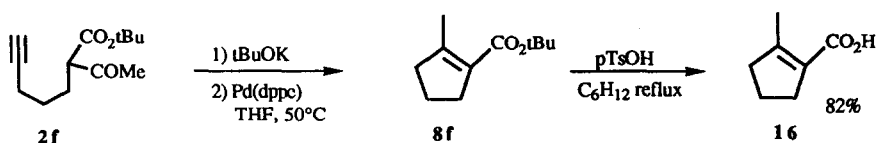


Substrat	Procédure A**			Procédure B**		
	Conditions * expérimentales	Produit(s)	Rdt%	Conditions * expérimentales	Produit(s)	Rdt%
	67°C - 3h		75	67°C - 18h		76
	20°C - 6h	8a	91	20°C - 16h		80
	20°C - 3h		77	20°C - 14h		87
	50°C - 2h		86	50°C - 14h		84
	50°C - 5h		54	50°C - 16h		60

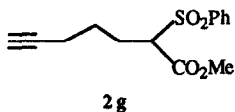
* Les réactions sont effectuées sur 0,5 à 1 mmol de substrat dans le THF (dilution 0,25 M) et avec 5% mol. du complexe Pd(dppe). Les rendements se rapportent aux quantités de produits isolés par chromatographie-éclair après transformation totale du substrat (CCM).

** Procédure A = 1,1 éq. tBuOK
Procédure B = 0,2 éq. tBuOK + 0,2 éq. 18-couronne-6.

Cette étude nous aura permis également de synthétiser l'acide insaturé **16** précédemment utilisé comme précurseur de divers produits naturels⁹; il est obtenu en deux étapes à partir de **2f** avec un rendement global de 82%.



Enfin, il est à noter que l' α -sulfonyl ester **2g**, traité dans les mêmes conditions a conduit à des résultats inattendus qui ont fait l'objet d'une étude particulière ¹⁰.



II - Aspects mécanistiques

Comme nous l'avons dit au début de ce mémoire, nous pensions que l'espèce catalytique active était un hydrure de palladium formé par addition oxydante du tertibutanol sur le métal (schéma 1). Cependant, très peu d'études concernant l'addition oxydante d'alcools sur des complexes du palladium(0) avaient alors été entreprises ; Pasquali ⁵ avait cependant mis en évidence l'addition oxydante du phénol sur le complexe Pd(Cy₃P)₂, cette réaction ne pouvant s'effectuer avec les alcools aliphatiques. Depuis lors, Lu et coll. ⁶ ont envisagé la formation d'une espèce [Pd-H] par addition oxydante d'un groupement hydroxyle des alcynediols sur le palladium zérovalent Pd₂(dba)₃CHCl₃ lors de l'isomérisation de ces alcools en dicétones-1,4 ; ces auteurs montrent cependant que cette réaction n'est observée qu'avec ces diols insaturés. Simultanément à ces travaux, le groupe de Alper ⁷ fait également intervenir l'insertion d'un complexe de palladium(0) dans la liaison oxygène-hydrogène d'un alcool allylique ou propargylique lors de la carbonylation de ces alcools.

Par ailleurs, la formation d'énynes de structure analogue à celle du dérivé acyclique **9a**, obtenu lors d'une réaction de cyclisation de **2a** en présence de quantités catalytiques de base, a été récemment mise en évidence par Trost ⁸ ; elle est expliquée par une insertion du palladium dans la liaison carbone-hydrogène de l'acétylénique terminal suivie de l'addition de l'hydrure de palladium ainsi obtenu sur la triple liaison d'une deuxième molécule puis d'une élimination réductrice (schéma 2). Il est à noter dans notre cas que si la réaction est effectuée en l'absence de base, **2a** est uniquement transformé en **9a** avec un rendement de 76%.

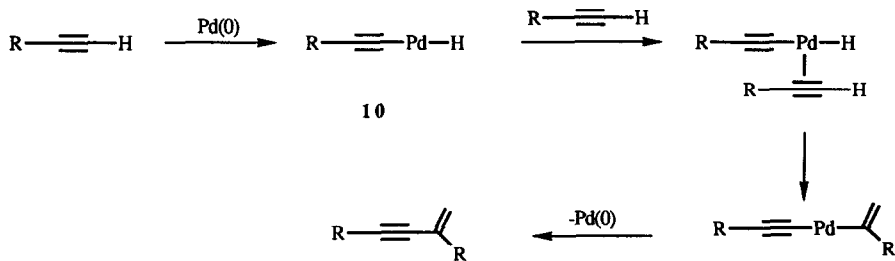


Schéma 2

Sur le plan mécanistique, la formation du composé **9a** met en évidence la présence d'une autre espèce hydrure de palladium **10** que l'on peut supposer capable, elle-aussi, de promouvoir la cyclisation de **2a'** en **7b** tout en libérant un acétylure alcalin ; ce dernier serait immédiatement protoné par le tertibutanol présent en quantité stœchiométrique, ce qui régénérerait **2a'** et permettrait à la réaction de se poursuivre (schéma 3).

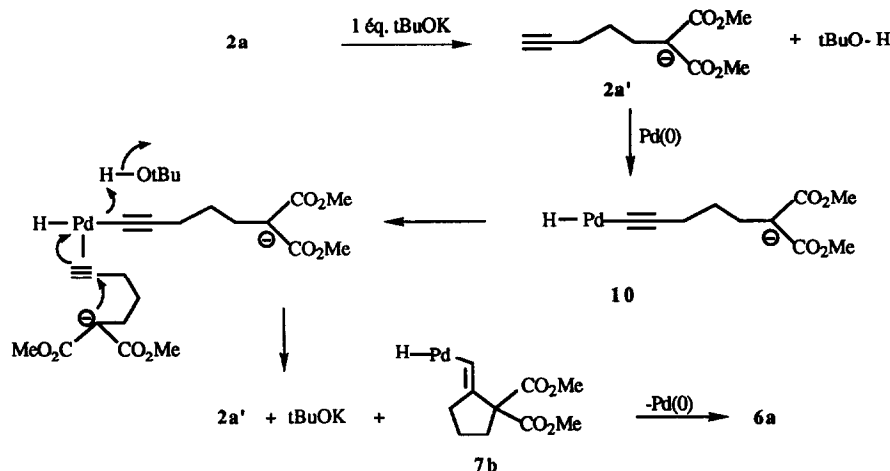
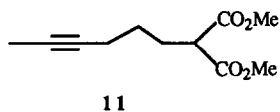


Schéma 3

Dans le cas où la réaction est effectuée avec des quantités catalytiques de base, le tertiobutylate de potassium régénéré au moment de la protonation viendrait alors réagir avec **2a** redonnant également l'énolate **2a'**.

Afin de vérifier ces nouvelles hypothèses, nous avons voulu déterminer les rôles joués respectivement par la liaison [C-H] de l'alcyne vrai et par le t-butanol (ou le méthanol) lors de cette réaction de cyclisation. A cet effet, une étude a été entreprise sur la cyclisation du dérivé acétylénique **11** en présence d'un alcoolate de potassium puis sur l'acétylénique terminal **2a** en présence de l'hydrure de potassium.



Rôle de la liaison carbone-hydrogène de l'acétylénique vrai : essai de cyclisation de **11**

Divers essais de cyclisation du substrat **11** utilisant le t-butylate de potassium ou le méthylate de potassium dans différents solvants (THF, NMP, DMSO), le complexe Pd(dppe) et des températures supérieures à 100°C ont été effectués sans succès. L'ajout d'un équivalent d'éther couronne a seulement permis d'observer un produit qui résulte de la décarboxylation de **11** (~ 20%) à côté du composé de départ.

Cet échec est donc un argument en faveur du mécanisme représenté dans le schéma 3 qui nécessite la présence d'un alcyne vrai.

Rôle de l'alcoolate. Cyclisation de **2a** en présence d'hydrure de potassium

Le mécanisme présenté dans le schéma 3 met en évidence la nécessité de la présence d'un agent protonant qui permet, en reformant **2a'**, à la réaction de se poursuivre : en conséquence, la cyclisation **2a** → **6a** devrait rapidement s'interrompre en présence d'un équivalent d'hydrure de potassium. Par contre, si l'on ajoute seulement 0,2 équivalent de base, il reste 0,8 équivalent de **2a** comme agent protonant potentiel présent dans le milieu : la réaction devrait alors se poursuivre puisque l'énolate **2a'** est régénéré (schéma 4).

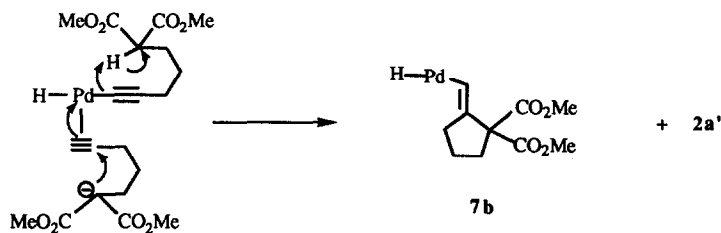


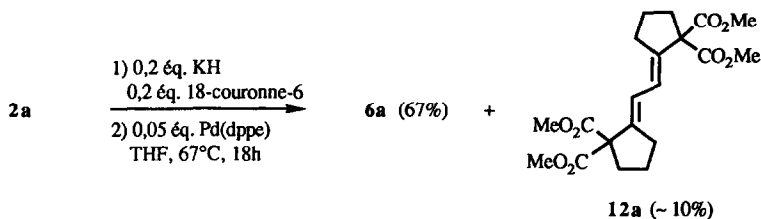
Schéma 4

On peut noter que dans ce cas le rendement en produit cyclisé devrait être inférieur à celui obtenu avec un alcoolate puisqu'il manquerait 0,2 équivalent d'agent protonant pour que la réaction se poursuive jusqu'à son terme.

- Dans un premier temps, la réaction a été testée en utilisant un équivalent d'hydruure de potassium en présence du complexe de palladium(0) dans le THF. Au bout de 4h au reflux, le brut réactionnel n'est constitué que de 43% de **2a** qu'accompagne une quantité importante de goudron.

La même réaction effectuée en l'absence du complexe de palladium(0) donne sensiblement les mêmes résultats : l'énolate **2a'** n'est donc pas stable dans les conditions de la réaction.

- Le protocole expérimental utilisé précédemment avec 0,2 éq de *t*-butylate de potassium (0,05 éq de Pd(dppe), 0,2 éq de 18-couronne-6, THF, 18 h, 67°C) a été reproduit, en remplaçant la base par 0,2 éq d'hydruure de potassium. Dans ces conditions, **2a** est totalement transformé en deux produits facilement séparables par chromatographie-éclair : **6a** obtenu avec un rendement de 67% et un second produit, fortement minoritaire (10%) pour lequel la structure **12a** est proposée sur la base de ses données spectrales (IR, RMN ¹H et ¹³C, Masse). Le mécanisme de formation de ce dernier composé n'a pu être, à ce jour, élucidé.



Cependant, ces résultats sont également tout à fait en accord avec l'hypothèse mécanistique proposée dans le schéma 3. Ils montrent clairement que cette réaction de cyclisation peut être réalisée sans qu'un alcool soit présent dans le milieu, mais souligne la nécessité d'un agent protonant, en l'occurrence l'entité malonate du produit de départ.

Conclusion

Ce travail aura donc montré que des alcynes monosubstitués possédant en δ de la triple liaison un nucléophile stabilisé conduisaient en présence d'une base et d'un complexe de palladium zérovalent à des dérivés cyclopentaniques fonctionnalisés. Une fois encore, et par comparaison avec le comportement des composés homologues qui conduisent difficilement à des cyclohexanes, il aura mis en évidence la grande facilité dans ce genre de réactions du processus 5-exo par rapport au processus 6-exo.

Les réactions de cyclisation décrites ci-dessus s'ajoutent aux diverses autres annélations de composés acétyléniques et carbonylés observées, soit thermiquement ¹¹, soit en présence d'acide de Lewis ¹², en ayant cependant l'avantage d'être plus générale et de pouvoir conduire alternativement à deux types de composés selon les conditions opératoires utilisées.

Enfin, sur le plan mécanistique, il aura permis de préciser la nature de l'espèce hydrure de palladium qui engendre le processus. En série acétylénique, il est clair que le métal s'insère préférentiellement dans la liaison carbone-hydrogène acétylénique et que l'espèce catalytique active est le σ -éthynylpalladium **10** du schéma 3. Malgré tout, la possibilité d'une addition oxydante du métal par le t-butanol ne peut être totalement écartée à cause de la cyclisation observée dans le cas du composé éthylénique **1a** : si elle existe, elle doit donner naissance à une espèce de faible électrophilie, les cyclisations apparaissant beaucoup moins favorisées qu'en série acétylénique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été obtenus sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 198. La position des bandes d'absorption est exprimée en cm^{-1} . Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des spectromètres VARIAN EM 360 (60MHz), BRUCKER AC200 (50 et 200MHz) et BRUCKER AM300 (75 et 300MHz) avec le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectrographe NERMAG R10-10S (impact électronique, $E_i = 70\text{eV}$) couplé à un chromatographe DELSI DI 700 (colonne capillaire OV1, 25m). Les temps de rétention t_R sont exprimés en minutes : secondes. Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote avec des solvants secs : DMF et toluène distillés sur hydrure de calcium, THF sur hydrure de lithium et d'aluminium et méthanol sur magnésium.

PREPARATION DES COMPOSES DE DEPART

Les dérivés éthyléniques **1** et acétyléniques **2a**, **2b**, **13a** ont été précédemment préparés au laboratoire ; voir respectivement les références (1) et (2).

2-acétyl-oct-7-ynoate de méthyle 13b. Préparé selon le mode opératoire utilisé pour **13a** à partir de l'acétylacétate de méthyle et de l'hex-5-yn-1-méthane sulfonate. Echelle : 10 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 70/30). Rdt = 68%.

IR : 3300, 2120, 1735, 1710. RMN^1H (60 MHz ; CCl_4) : 1,10 à 2,40 (9H, m) ; 2,20 (3H, s) ; 3,47 (1H, t, J=7) ; 3,77 (3H, s). CPG/SM 100°C (2 mn) puis 240°C à 10°C mn^{-1} , $t_R = 7 : 11 ; 116(21) ; 95(17) ; 94(14) ; 87(12) ; 80(12) ; 79(13) ; 55(19) ; 43(100) ; 41(10) ; 39(13) ; 27(11)$.

3-acétyl-oct-7-yn-2-one 2c. Préparé selon (13) à partir de l'acétylacétone et du 5-iodopent-1-yne. (solvant = toluène). Echelle : 20 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (Eluant : éther de pétrole/éther : 80/20). Rdt = 52%.

IR : 3300, 2120, 1700. RMN^1H (60 MHz ; CCl_4) : 1,20 à 2,50 (7H, m) ; 2,13 (6H, s) ; 3,70 (1H, t, J=7). CPG/SM : 100°C (2 mn) puis 240°C à 10°C mn^{-1} , $t_R = 5 : 50 ; 124(7) ; 109(6) ; 81(10) ; 71(8) ; 66(5) ; 43(100) ; 39(6) ; 27(5)$.

2-cyano-hept-6-ynoate de méthyle 2d. Préparé selon (13) à partir du cyanoacétate de méthyle et du 5-iodopent-1-yne. (solvant = toluène). Echelle : 10 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 50/50). Rdt = 60%.

IR : 3300, 2240, 2120, 1750. RMN^1H (60 MHz ; CCl_4) : 1,40 à 2,50 (7H, m) ; 3,57 (1H, t, J=7) ; 3,85 (3H, s). CPG/SM : 100°C (2 mn) puis 240°C à 10°C mn^{-1} , $t_R = 5 : 32 ; 100(36) ; 80(36) ; 79(72) ; 68(67) ; 67(93) ; 66(35) ; 59(63) ; 41(53) ; 39(100) ; 27(57)$.

4-méthoxycarbonyl-non-3-en-8-ynoate de méthyle 2e.

Glutaconate de méthyle : 3,77 g (29 mmol) d'acide glutaconique et 0,25 g (1,45 mmol) de pTsOH sont dissous dans 10 ml de méthanol. Après 72 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé et le produit brut

est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 50/50). On isole 3,45 g (75%) de glutaconate de méthyle.

IR : 1740, 1720, 1660. **RMN¹H** (60 MHz ; CCl₄) : 3,20 (2H, d, J=7) ; 3,70 (6H, s) ; 5,87 (1H, d, J=16) ; 7,00 (1H, dt, J=7 ; 16).

A 0,68 g (17 mmol) de NaH en dispersion à 60% dans l'huile recouverts par 60 ml de DMF sont ajoutés goutte à goutte 2,70 g (17 mmol) de glutaconate de méthyle. 3,30 g (17 mmol) de 5-iodopent-1-yne dans 10 ml de DMF sont ensuite ajoutés en 1 h. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par l'éther puis lavé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 70/30). On isole 2,58 g (68%) de **2e**.

IR : 3300, 2120, 1735, 1720, 1650. **RMN¹H** (200 MHz ; CDCl₃) : 1,67 (2H, dd, J=7) ; 1,98 (1H, t, J=3) ; 2,20 (2H, dt, J=3 ; 7) ; 2,44 (2H, t, J=7) ; 3,30 (2H, d, J=7,5) ; 3,73 (3H, s) ; 3,75 (3H, s) ; 6,95 (1H, t, J=7,5). **CPG/SM** : 140°C (2 mn) puis 250°C à 10°C mn⁻¹, t_R = 5 : 39 ; 164(59) ; 151(58) ; 133(63) ; 105(87) ; 91(29) ; 79(29) 59(100) ; 53(54) ; 41(49) ; 39(56) ; 27(41).

2-acétyl-hept-6-ynoate de tertiobutyle 2f. Préparé selon le mode opératoire utilisé pour **2b** à partir de l'acétylacétate de tertiobutyle et du 5-iodopent-1-yne. Echelle : 4 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 80/20). Rdt = 83%.

IR : 3300, 2120, 1730, 1710. **RMN¹H** (60 MHz ; CCl₄) : 1,20 à 2,30 (7H, m) ; 1,43 (9H, s) ; 2,10 (3H, s) ; 3,20 (1H, t, J=7). **CPG/SM** : 100°C (2 mn) puis 240°C à 10°C mn⁻¹, t_R = 7 : 41 ; 108(17) ; 81(17) ; 80(21) ; 79(16) ; 57(100) ; 43(80) ; 41(27) ; 29(22).

CARBOCYCLISATIONS

Procédure A

Mode opératoire type : Cyclisation du composé éthylénique **1a**

11 mg (0,05 mmol) de Pd(OAc)₂, 22 mg (0,055 mmol) de dppe et 15 µl (0,1 mmol) d'hept-1-ène sont chauffés dans 2 ml de THF à 60°C pendant 1 h. Après retour à température ambiante, la solution palladique est coulée par l'intermédiaire d'une canule sur un mélange de 200 mg (1 mmol) de **1a** et 120 mg (1,1 mmol) de tBuOK placé dans 2 ml de THF et agité au préalable 10 mn à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité 72 h à 20°C puis hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après une extraction par l'éther, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis le solvant est évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 80/20) pour donner 120 mg (~60%) d'un mélange des composés **5a** et **6a** dans le rapport 80:20.

Composé 5a : **IR** : 2940, 1730, 1430, 1270. **RMN¹H** (80 MHz ; CDCl₃) : 0,98 (3H, d, J=7) ; 1,25 à 2,75 (7H, m) ; 3,71 (6H, s). **CPG/SM** : 200 (M⁺, <1%) ; 145(100) ; 140(42) ; 113(63) ; 81(92) ; 79(26) ; 59(37) ; 53(27) ; 41(46) ; 39(36).

Composé 6a : **IR** : 3080, 1730, 1645, 1260, 900. **RMN¹H** (300 MHz ; CDCl₃) : 1,74 (2H, quint, J=7) ; 2,35 (2H, t, J=7) ; 2,46 (2H, tt, J=2,2 ; 7) ; 3,74 (6H, s) ; 5,27 (1H, s élargi) ; 5,30 (1H, s élargi). **RMN¹³C** (75 MHz ; CDCl₃) : 24,14 (t) ; 33,70 (t) ; 36,34 (t) ; 52,76 (q) ; 63,60 (s) ; 112,02 (t) ; 148,28 (s) ; 171,22 (s). **ANAL** : Calc. pour C₁₀H₁₄O₄ : %C = 60,59 ; %H = 7,12 ; trouv. %C = 60,63 ; %H = 7,11.

1-méthoxycarbonyl-2-méthyl-cyclopent-1-ène 8a. Préparé à partir de **2a** en 3h à 67°C (échelle : 1 mmol ; Rdt 75%), ou de **2b** en 6h à 20°C (Echelle : 0,55 mmol ; Rdt 91%). Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 80/20). Caractéristiques spectrales : voir réf. (14).

1-acétyl-2-méthyl-cyclopent-1-ène 8c. Préparé à partir de **2c** en 3h à 20°C. Echelle : 1 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 80/20). Rdt 77%. Caractéristiques spectrales : voir réf. (9) et (15).

1-cyano-2-méthyl-cyclopent-1-ène 8d. Préparé à partir de **2d** en 2h à 50°C. Echelle : 1 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 80/20). Rdt 86%. Caractéristiques spectrales : voir réf. (16).

(E)-3-(2-méthyl-cyclopent-1-ène)-propen-2-oate de méthyle 8e. Préparé à partir de **2e** en 5h à 50°C. Echelle : 1 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 90/10). Rdt 54%.

IR : 1715, 1630, 1610, 850. **RMN¹H** (300MHz ; CDCl₃) : 1,91 (2H, quint, J=7,5) ; 1,94 (3H, s) ; 2,51 (4H, t, J=7,5) ; 3,79 (3H, s) ; 5,74 (1H, d, J=15,4) ; 7,68 (1H, d, J=15,4). **RMN¹³C** (75MHz, CDCl₃) : 14,62(q) ; 21,40(t) ; 32,38(t) ; 39,92(t) ; 51,42(q) ; 116,29(d) ; 132,35(s) ; 138,65(d) ; 149,63(s) ; 168,36(s). **ANAL** : Calc. pour C₁₀H₁₄O₂ : %C = 72,26 ; %H = 8,49 ; trouv. : %C = 71,99 ; %H = 8,34.

Les composés cyclohexaniques 14 sont obtenus selon le mode opératoire type décrit plus haut avec comme additif 20% mol de 18-couronne-6.

1,1-diméthoxycarbonyl-2-méthylène cyclohexane 14a. Préparé à partir de 13a en 48h à 67°C. Echelle : 0,75 mmol. On obtient un mélange des composés 14a (40%) et 15a (13%) séparés par chromatographie sur gel de silice.

Composé 14a : **IR** : 3080, 1730, 1640, 910. **RMN¹H** (300MHz, CDCl₃) : 1,54 (4H, m) ; 2,20 (2H, t, J=5,8) ; 2,33 (2H, t, J=5,8) ; 3,78 (6H, s) ; 4,56 (1H, s) ; 4,99 (1H, s). **RMN¹³C** (75MHz ; CDCl₃) : 22,73 (t) ; 27,24 (t) ; 33,87 (t) ; 34,14 (t) ; 52,62 (q) ; 62,83 (s) ; 111,22 (t) ; 145,47 (s) ; 171,10 (s).

Composé 15a : **IR** : 3080, 2210, 1740, 1610, 900. **RMN¹H** (200MHz, CDCl₃) : 1,30 à 1,60 (8H, m) ; 1,93 (4H, m) ; 2,11 (2H, t, J=7,4) ; 2,31 (2H, t, J=6,8) ; 3,37 (1H, t, J=7,5) ; 3,38 (1H, t, J=7,5) ; 3,74 (12H, s) ; 5,13 (1H, s) ; 5,20 (1H, s). **ANAL** : Calc. pour C₂₂H₃₂O₈ : %C = 62,25 ; %H = 7,60 ; trouv. %C = 62,10 ; %H = 7,70.

1-acétyl-1-méthoxycarbonyl-2-méthylène cyclohexane 14b

Préparé à partir de 13b en 30h à 67°C. Echelle : 1 mmol. On obtient un mélange des composés 14b (42%) et 15b (23%) séparés par chromatographie sur gel de silice.

Composé 14b : **IR** : 3080, 1740, 1715, 1640, 900. **RMN¹H** (200MHz, CDCl₃) : 1,55 (4H, m) ; 2,10 à 2,33 (4H, m) ; 2,25(3H, s) ; 3,78 (3H, s) ; 4,63 (1H, s) ; 5,06 (1H, s). **RMN¹³C** (50MHz, CDCl₃) : 22,52 (t) ; 27,26 (t) ; 27,61 (q) ; 32,35 (t) ; 34,59 (t) ; 52,40 (q) ; 67,90 (s) ; 112,11 (t) ; 146,10 (s) ; 171,90 (s) ; 205,32 (s). **ANAL** : Calc. pour C₁₁H₁₆O₃ : %C = 67,32 ; %H = 8,22 ; trouv. %C = 67,39 ; %H = 8,13.

Composé 15b : **IR** : 3080, 2210, 1735, 1710, 1610, 895. **RMN¹H** (200MHz, CDCl₃) : 1,25 à 1,60 (8H, m) ; 1,87 (4H, m) ; 2,11 (2H, t, J=7,3) ; 2,23 (6H, s) ; 2,31 (2H, t, J=6,8) ; 3,44 (1H, t, J=7,3) ; 3,45 (1H, t, J=7,3) ; 3,74 (6H, s) ; 5,12 (1H, s) ; 5,20 (1H, s).

Procédure B

Mode opératoire type : Préparation du 1,1-diméthoxycarbonyl-2-méthylène cyclopentane 6a

On utilise le mode opératoire décrit dans [procédure A](#) en ramenant la quantité de base à 20% mol. et en ajoutant une quantité équivalente de 18-couronne-6.

1,1-diméthoxycarbonyl-2-méthylène cyclopentane 6a

Préparé à partir de 2a en 18h à 67°C. Echelle : 1 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 70/30). Rdt 76%. Caractéristiques spectrales : voir plus haut.

Si la réaction est conduite avec KH comme base on obtient 67% de 6a accompagné de 9% du composé 12a.

Composé 12a : **IR** : 2940, 1730, 1430, 1240. **RMN¹H** (200MHz, CDCl₃) : 1,78 (4H, quint, J=7) ; 2,33 (4H, t, J=7) ; 2,52 (4H, t, J=7) ; 3,74 (12H, s) ; 6,36 (2H, s). **RMN¹³C** (50MHz, CDCl₃) : 23,96(t) ; 30,16(t) ; 36,18(t) ; 52,81(q) ; 64,36(s) ; 124,00(d) ; 141,52(s) ; 171,26(s). **CPG/SM** : 220°C (2 mn) puis 280°C à 10°C mn⁻¹, t_R = 6 : 38 ; 394 (M⁺, 19) ; 303(82) ; 302(100) ; 243(27) ; 215(48) ; 211(61) ; 155(31) ; 59(72) ; 28(25). **PF** (Büchi 510) : 109-110°C.

En l'absence de base la réaction conduit exclusivement au produit de couplage 9a : **IR** : 3080, 2210, 1750, 1740, 1610, 900. **RMN¹H** (200MHz, CDCl₃) : 1,57 (4H, m) ; 1,85 à 2,07 (4H, m) ; 2,15 (2H, t, J=7,3) ; 2,34 (2H, t, J=7) ; 3,39 (1H, t, J=7,5) ; 3,41 (1H, t, J=7,5) ; 3,74 (12H, s) ; 5,16 (1H, s) ; 5,23 (1H, s). **ANAL** : Calc. pour C₂₀H₂₈O₈ : %C = 60,59 ; %H = 7,12 ; trouv. %C = 60,73 ; %H = 7,17.

1-acétyl-1-méthoxycarbonyl-2-méthylène cyclopentane 6b

Préparé à partir de 2b en 16h à 20°C. Echelle : 0,55 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 70/30). Rdt 80%.

IR : 3080, 1735, 1710, 1640, 900. **RMN¹H** (300MHz, CDCl₃) : 1,73 (2H, m) ; 2,19 (1H, m) ; 2,22 (3H, s) ; 2,45 (3H, m) ; 3,75 (3H, s) ; 5,23 (1H, s élargi) ; 5,30 (1H, s élargi). **RMN¹³C** (75MHz, CDCl₃) : 24,12(t) ; 26,63(q) ; 33,95(t) ; 35,05(t) ; 52,66(q) ; 70,45(s) ; 112,21(t) ; 148,71(s) ; 171,69(s) ; 203,54(s).

1,1-diacétyl-2-méthylène cyclopentane 6c

Préparé à partir de 2c en 14h à 20°C. Echelle : 1 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole/éther : 70/30). Rdt 87%. Caractéristiques spectrales : voir réf.(12).

1-cyano-1-méthoxycarbonyl-2-méthylène cyclopentane 6d

Préparé à partir de 2d en 14h à 50°C. Echelle : 1 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 70/30). Rdt 84%.

IR : 3080, 2230, 1740, 1650, 915. RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : 1,96 (2H, m) ; 2,31 (1H, m) ; 2,53 (3H, m) ; 3,83 (3H, s) ; 5,30 (1H, s élargi) ; 5,45 (1H, s élargi). RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : 24,47(t) ; 32,33(t) ; 37,67(t) ; 51,02(s) ; 53,82(q) ; 112,70(t) ; 119,69(s) ; 148,57(s) ; 168,40(s).

(E)-3-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylène)-propen-2-oate de méthyle 6e

Préparé à partir de 2e en 16h à 50°C. Echelle : 0,75 mmol. Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 80/20). Rdt 60%.

IR : 3080, 1735, 1645, 900. RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : 1,66 (1H, m) ; 1,85 (2H, m) ; 2,46 (3H, m) ; 3,73 (3H, s) ; 3,74 (3H, s) ; 5,08 (1H, s élargi) ; 5,21 (1H, s élargi) ; 5,85 (1H, d, J=15,8) ; 7,13 (1H, d, J=15,8). RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : 23,62(t) ; 33,30(t) ; 36,90(t) ; 51,64(q) ; 52,65(q) ; 59,15(s) ; 110,87(t) ; 120,31(d) ; 149,44(d) ; 151,56(s) ; 166,95(s) ; 173,35(s). ANAL : Calc. pour C₁₂H₁₆O₄ : %C = 64,27% ; %H = 7,19 ; trouvé. %C = 64,34 ; %H = 7,27.

1-carboxyl-2-méthyl-cyclopent-1-ène 16

A 224 mg (1 mmol) de 1f et 120 mg (1,1 mmol) de tBuOK dans 2 ml de THF est ajoutée goutte à goutte la solution palladique préparée selon le mode opératoire type, soit 0,05 mmol du complexe Pd(dppe) dans 2 ml de THF. Après 6 h d'agitation à 50°C, le solvant est évaporé puis le résidu est filtré sur 5 g de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 80/20) pour donner 172 mg de 8f d'une pureté acceptable pour être utilisé tel quel par la suite :

IR : 1700, 1645, 850. RMN¹H(300MHz, CDCl₃) : 1,49 (9H, s) ; 1,78 (2H, quint, J=7,5) ; 2,06 (3H, t, J=1,1) ; 2,45 (2H, t, J=7,5) ; 2,57 (2H, tq, J=1,1 ; 7,5). Ces 172 mg sont placés dans 1 ml de cyclohexane avec 19 mg (0,1 mmol) de pTsOH. Après 2 h d'agitation au reflux et retour à température ambiante, le solvant est évaporé puis le produit brut est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther : 50/50). On isole 102 mg de l'acide 16. Rdt global 82%. Caractéristiques spectrales : voir réf.(9).

REFERENCES

- (1) Fournet, G. ; Balme, G. ; Gore, J. ; *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7763.
- (2) Fournet, G. ; Balme, G. ; Gore, J. ; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 6293.
- (3) Bouyssi, D. ; Balme, G. ; Fournet, G. ; Monteiro, N. ; Gore, J. ; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1641.
- (4) Monteiro, N. ; Balme, G. ; Gore, J. ; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1645.
- (5) Di Bugno, C. ; Pasquali, M. ; Leoni, P. ; Sabatino, P. ; Braga, D. ; *Inorg.Chem.*, **1989**, *28*, 1390.
- (6) Lu, X. ; Ji, J. ; Ma, D. ; Shen, W. ; *J.Org.Chem.*, **1991**, *56*, 5774.
- (7) El Ali, B. ; Alper, H. ; *J.Org.Chem.*, **1991**, *56*, 5357.
- (8) Trost, B.M. ; Chan, C. ; Ruhter, G. ; *J.Am.Chem.Soc.*, **1987**, *109*, 3486.
- (9) Harding, K.E. ; Clement, K.S. ; Gilbert J.C. ; Wiechman B. ; *J.Org.Chem.*, **1984**, *49*, 2049.
- Eglinton G. ; Whiting, M.C. ; *J.Chem.Soc.*, **1953**, 3052.
- (10) Monteiro, N. ; Balme, G. ; Gore, J. ; *Synlett*, **1992**, 227.
- (11) Conia, J.M. ; Le Perchec, P. ; *Synthesis*, **1975**, 1.
- (12) Boaventura, M.A. ; Drouin, J. ; Conia, J.M. ; *Synthesis*, **1983**, 801.
- Boaventura, M.A. ; Drouin, J. ; *Synthetic Communications*, **1987**, *17*(8) 975.
- Jackson, W.P. ; Ley, S.V. ; *J.C.S. Perkin I*, **1981**, 1516.
- (13) Ono, N. ; Yoshimura, T. ; Saito, T. ; Tamura, R. ; Tanikaga, R. ; Kaji, A. ; *Bull.Soc.Chim.Jap.*, **1979**, *52*, 1716.
- (14) Harding, K.E. ; Tseng, C. ; *J.Org.Chem.*, **1978**, *43*, 3974.
- (15) Zaidlewicz, M. ; *Synthesis*, **1988**, 701.
- (16) Wade, P.A. ; Bereznak, J.F. ; *J.Org.Chem.*, **1987**, *52*,2973.