

SYNTHESE D'YNAMINES FONCTIONNALISEES EN β DE LA TRIPLE LIAISON
ET STEREOSELECTIVITE DE L'HYDROLYSE DES CYCLOADDUCTS FORMES AVEC
LA CYCLOPENTENONE ET LES LACTONES α - β INSATUREES

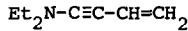
J. Ficini*, J. Berlan, F. Schmidt, J. d'Angelo, A. Guingant.

Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse

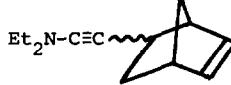
Université Pierre et Marie Curie - 8, rue Cuvier - 75005. PARIS

Summary . Ynamine 3 reacts with cyclopentenone and lactone 5 by cycloaddition reaction to afford adducts 7 and 4 the hydrolysis of which is stereoselectively controlled. The presence of the alkoxy group in β position of the triple bond does not interfere neither with the process of cycloaddition nor the high stereoselectivity of the hydrolysis of cyclobutanone enamines annulated with a five or a six membered ring.

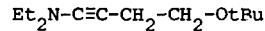
L'utilisation, en synthèse, de l'ène-ynamine 1¹ est limitée par une polymérisation qui est le plus souvent plus rapide que la réaction envisagée. Devant l'intérêt que présente cette molécule qui permet d'introduire régio et stéréosélectivement un groupe vinyle, nous avons recherché des solutions à ce problème, en particulier quelles pouvaient être les ynamines de remplacement. Nous avons montré par exemple que l'ynamine 2¹ était l'une de ces ynamines car le groupe bicyclo (2.2.1) hepténique remplit parfaitement son rôle de vinyle masqué par réaction rétrodiénique. Il est néanmoins des cas où la température élevée de la réaction rétro-diénique ne peut être atteinte sans dommage. Nous montrons dans cet article que l'ynamine 3, fonctionnalisée en β de la triple liaison par un groupe alcoxy, précurseur d'un vinyle par l'intermédiaire de l'alcool primaire correspondant², ne présente pas cet inconvénient .



1



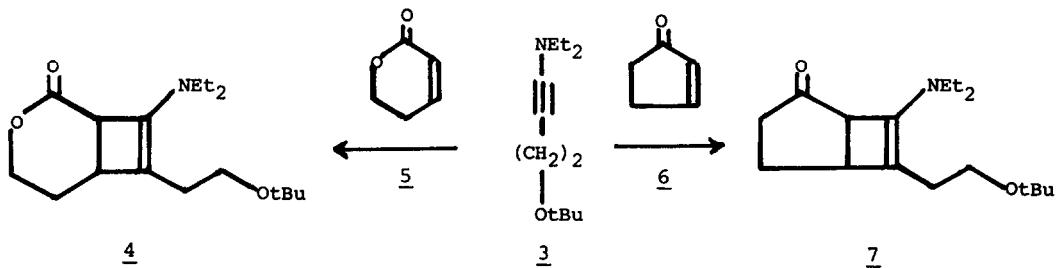
2



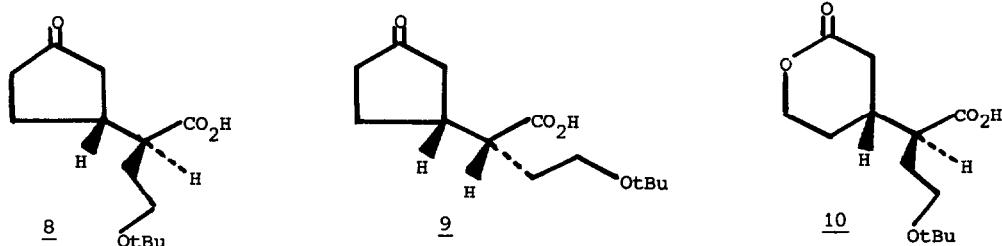
3

Cette ynamine est facile d'accès³ et peut être utilisée au même titre que les ynamines alkylées décrites jusqu'alors⁴. La présence du groupe alcoxy en effet ne modifie pas le comportement de la triple liaison activée vis à vis de réactions importantes comme, par exemple, les cycloadditions. Nous avons testé cette ynamine par sa réaction avec la cyclopenténone, (3 + 6 \rightarrow 7) substrat particulièrement électrophile souvent opposé aux ynamines⁴, et l'avons de plus fait réagir avec les lactones α - β éthyléniques de type 5.

Ce type de substrat n'avait pas été jusqu'alors mis en contact avec les ynamines. Nous montrons que, comme les lactames α - β éthyléniques⁵, la lactone 5⁶, moins électrophile que les étones, demande pour réagir l'assistance de bromure de magnésium. En présence de ce catalyseur électrophile, la cycloaddition est aisée et conduit au cycloadduit attendu 4.

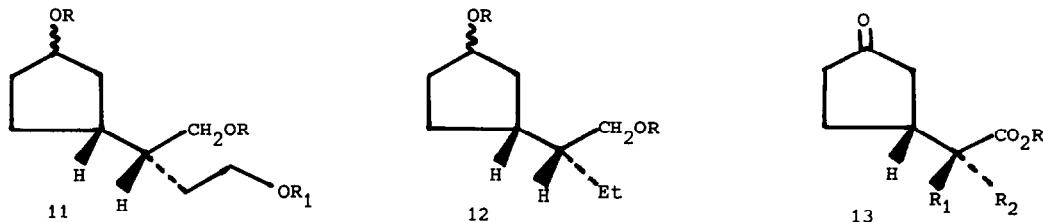


Les cycloadduits 4⁷ et 7⁸ ont été hydrolysés dans les conditions que nous avons déjà décrites⁹. Sous contrôle thermodynamique (solution aqueuse d'acide formique à 5 %, 20°C, 12 h) l'hydrolyse de 7 engendre le cétoacide 8¹⁰ alors que celle de 4 conduit à la lactone-acide 10¹¹. Sous contrôle cinétique (solution aqueuse N d'acide chlorhydrique), cette hydrolyse permet d'isoler le céto-acide 9¹² à partir du cycloadduit 7.



L'attribution de structure des acides 8 et 9 a été faite par corrélation avec les esters 13b et 13c, identifiés à des échantillons authentiques préparés de façon univoque¹.

Les céto-acides 8 et 9 ont été en effet transformés en céto-esters 13b et 13c connus¹, par la suite des réactions suivantes.



a . R = H , R₁ = tBu

b : R = Bz , R₁ = tBu

c : R = Bz , R₁ = H

d : R = Bz , R₁ = Ts

a : R = Bz

b : R = H

a : R = R₁ = H, R₂ = Et

b : R = Me, R₁ = H, R₂ = Et

c : R = Me, R₁ = Et, R₂ = H

Après estérification (diazométhane) l'acide 9 est réduit quantitativement (LiAlH_4) en diol 11a qui est dibenzylé en 11b¹³. La déprotection sélective¹⁴ d'une des deux fonctions alcools primaires par clivage du groupe tertiotiobutoxy (11b \rightarrow 11c) et la réduction (Et_3BH_1)¹⁵ du tosylate correspondant 11d¹⁶ donne le dérivé dibenzylé 12a. L'hydrogénolyse des groupes benzyles¹⁷ donne le glycol 12b qui est oxydé quantitativement (réactif de Jones) en céto-acide 13a, estérifié (diazométhane) en céto-ester 13b déjà décrit¹. Ce céto-ester est identique à un échantillon authentique¹; le point de fusion des semi-carbazones des échantillons de provenance différente ne présente pas de dépression (F 171°C).

La même suite de réaction permet d'identifier après estérification (diazométhane) le céto-acide 8 avec le céto-ester 13c déjà connu¹. (F semi-carbazone 212°C).

La présence du groupe alcoxy n'a donc pas modifié la haute stéréosélectivité de l'hydrolyse des énamines de cyclobutanones annellées avec des cycles à 5 ou à 6 chaînons. On remarque également que ce groupe alcoxy en β de la triple liaison carbone-carbone ne modifie pas non plus le processus de cycloaddition avec les oléfines électrophiles et est compatible avec la présence d'un acide de Lewis tel que le bromure de magnésium.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) J. Ficini, J. Berlan, J. d'Angelo - Tetrahedron Letters 3055 (1980) et références citées.
- 2) P.A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa - J. Org. Chem. 41, 1485 (1976), P.A. Grieco, J. Yan-Jaw, D.A. Claremon, K.C. Nicolaou - Ibid. 46, 1215 (1981).
- 3) L'ynamine 3 est préparée par alcoylation du dérivé lithié du N,N diéthylaminoacétylène par $\text{Br}.\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBu}$, selon : J. Ficini, C. Barbara, Bull. Soc. Chim. Fr., 871 (1964) et ibid, 2787 (1965). L'alcoylation est conduite 2 h à 60°C, en présence de 1 équivalent de TMEDA, Eb22 = 115°C, Rdt = 60 %, IR (film) 2220 cm^{-1} , RMN (CCl_4), J 3,3 (t,2H) 2,8(q,4H) 2,3(t,2H) 1,2(S,9H) 1,1(t,6H).
- 4) J. Ficini - Tetrahedron 32, 1449 (1976).
- 5) J. Ficini, A. Guingant, J. d'Angelo - J. Amer. Chem. Soc. 101, 1318 (1979).
- 6) M. Nakagawa, M. Tonozuka, M. Obi, M. Kiuchi, T. Hino - Synthesis 510 (1974).
- 7) L'adduit brut 4 (IR (film) 1720, 1660 cm^{-1}) obtenu par réaction de 3 et de 5 en présence d'un équivalent de MgBr_2 pendant 1 h à 20°C dans le THF est hydrolysé directement.
- 8) L'adduit brut 7 (IR (film) 1715, 1660 cm^{-1}) obtenu par réaction de 3 et de 6 par reflux pendant 6 h dans un mélange THF-acetonitrile 1 : 1 est hydrolysé sans purification après élimination des solvants.
- 9) J. Ficini, A. Guingant - Nouveau J. Chim. 4, 421 (1980).

- 10) $F = 109^\circ\text{C}$, Rdt = 50 %, RMN C¹³ (CDCl₃) δ : 218,0 180,1 73,3 59,4 47,8 43,0 39,0
38,6 30,6 27,5 27,3 ppm.
- 11) $F = 138^\circ\text{C}$, Rdt = 55 %, IR (CDCl₃) 3400–2500, 1750–1650, 1070 cm⁻¹, RMN¹H (CDCl₃)
 δ : 1,2 (s, 9H), 3,4 (t, 2H), 4,3 (t, 2H), 11 (s, H) ppm. RMN C¹³ (CDCl₃) δ : 167,1 160,4
73,4 69,2 61,2 50,3 38,1 32,7 38,5 34,6 31,8 ppm.
- 12) $F = 93\text{--}94^\circ\text{C}$, Rdt = 60 %, RMN C¹³ (CDCl₃) δ : 218,2 180,0 73,2 59,4 48,1 43,1 39,3
38,5 31,5 30,8 27,3 ppm.
- 13) La dibenzylation (Rdt = 85 %) est conduite 24 heures à température ambiante dans le DMF,
en utilisant l'hydrure de sodium et le bromure de benzyle.
- 14) Acide bromhydrique à 40 % dans l'acide acétique, 30 mn à température ambiante (Rdt = 85 %)
selon : F.M. Callahan, G.W. Anderson, R. Paul, J.E. Zimmerman - J. Amer. Chem. Soc., 85,
201 (1963).
- 15) 30 mn à température ambiante dans le THF (Rdt = 90 %), selon S. Krishnamurthy, H.C. Brown
J. Org. Chem. 41, 3064 (1976).
- 16) Chlorure de tosyle/pyridine - 24 h à 0°C. (Rdt = 95 %).
- 17) H₂, palladium sur charbon, à température ordinaire, (Rdt = 95 %).

(Received in France 19 February 1982)