

PROPRIETES DES DERIVES DES TRICYCLO [6,n,O,O^{2.7}] TRIENES-2,4,6-III^a

OUVERTURE DES TRICYCLO [6,n,O,O^{2.7}] TRIENES-2,4,6 OLS-1 EN MILIEU APROTIQUE

P. CAUBERE, M. S. MOURAD* et G. GUILLAUMET

Université de Nancy I, Laboratoire de Chimie Organique I, Case Officielle 140, 54037 Nancy-Cedex, France

(Received in France 2 November 1972; Received in the UK for publication 2 February 1973)

Résumé—L'ouverture basique en milieu aprotique de quelques benzocyclobuténols tri- et tétracycliques permet de synthétiser diverses phényl-2 cyclohexanones, benzo-1,2 cyclène-1 ones-3 substituées ainsi que des dibenzo-1,2,4,5 cycladiénones-3. Le rôle du solvant et de la base sur le sens de l'ouverture est mis en évidence.

Abstract—The action of bases, in aprotic medium, on some tri- and tetra-cyclic benzocyclobutenols leads to variously substituted 2-phenylcyclohexanones, 1,2-benzocyclene-3-ones as well as to 1,2,4,5-dibenzocycladien-3-ones. The influence of the solvent and the base is reported.

INTRODUCTION

Nous avons montré¹⁻³ que les énoates de cyclohexanones substituées ou non se condensent sur le benzyne pour conduire de façon préparative, à des phényl-2 cyclohexanones et des tricyclo [6,4,0,0^{2.7}] dodécatriènes-2,4,6 ols-1. En principe, ces derniers ne devraient pas être stables en milieu basique.⁴ Cette apparente contradiction, compte tenu de nos conditions opératoires, nous a conduits à étudier la stabilité de ces alcools vis-à-vis des bases en milieu aprotique. Quelques résultats préliminaires ont été mentionnés dans une courte note.⁵ Dans le présent travail, nous montrerons que ces benzocyclobuténols sont ouverts en milieu basique, ces réactions permettant souvent d'atteindre les dérivés carbonylés substitués que l'on ne peut pas préparer lors des condensations aryamiques elles-mêmes.

OUVERTURE BASIQUE DES TRICYCLO [6,n,0,0^{2.7}] TRIENES-2,4,6 OLS-1 EN MILIEU APROTIQUE

La nature des produits formés lors de l'ouverture de ces alcools est fonction de la structure de l'alcool de départ et surtout du solvant utilisé. La réaction observée est représentée sur le schéma 1.

L'observation du tableau 1 donne de précieux renseignements sur les mécanismes d'ouverture des alcools 1 et sur celui de condensation du benzyne sur les énoates de cétones cycliques.

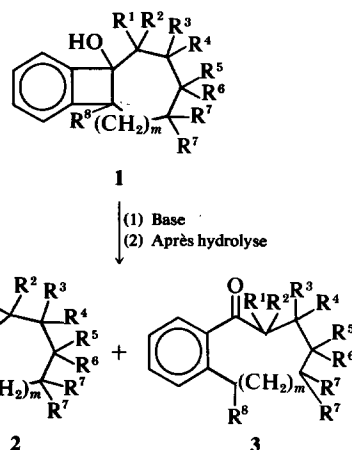


SCHÉMA 1. Les résultats obtenus sont réunis dans le Tableau 1.

A priori, deux mécanismes d'ouverture paraissent raisonnables. Nous les avons représentés sur les schémas 2 et 3.

Les voies (c), (d), (e) et (f) ne sont permises que pour les dérivés possédant au moins un hydrogène en α du C=O.

Le schéma 2 est limité aux alcools pour lesquels R⁸ = H. De plus, il ne peut être retenu car il est en contradiction avec les résultats exposés dans le mémoire précédent. En effet, l'ouverture des alcools est quantitative bien que réalisée dans des conditions souvent beaucoup plus douces que les condensations aryamiques; or ces dernières permettent d'isoler les benzocyclobuténols avec de bons rendements. De plus, il est connu que NaNH₂ et à

*Partie II, P. Caubere et M. S. Mourad, *J.C.S. Chem. Comm.* 1238 (1972).

*Ce mémoire, ainsi que les publications précédentes font partie d'un travail en vue de la présentation par M. S. Mourad d'une thèse de Doctorat d'Etat.

Tableau 1. Ouverture des alcools 1 en milieu basique^a

No	m	Nature des groupes R	Solvant	t°C	t(mn)	2%	3%	2 + 3%
1	0	$R^1-R^8 = H$	DME ^f	25	15	30	70	70
2			HMPT ^f	25	15	0	100	70
3	0	$R^3 = R^4 = R^7 = Me$	DME	45	300	100	0	90
4		$R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = R^8 = H$	HMPT	25	30	0	100	80
5	0	$R^5 = R^6 = Me$	DME	25	60	12	88	90
6		$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^7 = R^8 = H$	HMPT	25	15	0	100	85
7	0	$R^5 = Me; R^1 = R^2 = R^3 = R^4 =$	DME	25	20	39 ^b	61	76
8		$R^6 = R^7 = R^8 = H$	HMPT	25	20	20 ^b	80	75
9	0	$R^5 = t.Bu$	<i>trans</i> ^g DME	25	30	95 ^c	5	85
10			<i>trans</i> ^g HMPT	25	20	50 ^c	50	80
11		$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 =$	<i>cis</i> ^g DME	25	30	15 ^c	85	85
12			<i>cis</i> ^g HMPT	25	20	trace	85	85
13	0	$R^1, R^2, R^3, R^4 = -(CH)_4 -$	DME	25	120	100	0	95
14		$R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = H$	HMPT	25	20	50	50	90
15	1	$R^1, R^2, R^3, R^4 = -(CH)_4 -$	DME	45	540	≈ 100	trace	40 ^d
16		$R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = H$	HMPT	20	20	0	100	85
17	0	$R^6 = Me$	DME	25	20	100	0	75
18		$R^1-R^7 = H$	HMPT	25	15	100	0	75
19	0	$R^1 = R^8 = Me; R^2-R^7 = H$	DME	60	960	100 ^e	0	80
20	0	$R^1 = R^2 = R^8 = Me$	DME	Voir texte				
21			DME	25	480	100	0	90
22		$R^3-R^7 = H$	HMPT	25	240	100	0	80
23	1	$R^1-R^8 = H$	THF ^f	25	30	0	100	70

^aLa base utilisée est NaNH₂ sauf dans les essais No. 21 et 22 où nous opérons en présence d'hydruure de sodium.

^bMélange de *cis-trans*.

^c*cis/trans* ≈ 2:5.

^dFormation de produits lourds abondants.

^e*trans/cis* ≈ 2:3.

^fDME: Diméthoxy-1,2 éthane; HMPT: Hexaméthylphosphotriamide; THF: Tétrahydrofuranne.

^gVoir définition mémoire précédent.³

fortiori NaH ne sont pas suffisamment basiques pour attaquer des hydrogènes benzyliques activés par un seul noyau aromatique, même dans des solvants comme le HMPT.⁶

Par contre, nous pensons pouvoir retenir le schéma 3.

Existence des intermédiaires 2b, 2c, 3b et 1a

En ce qui concerne 2b et 2c, nos résultats antérieurs sur les énolates de cétones aliphatiques⁷ et ceux exposés dans le mémoire suivant⁸ montrent que la méthylation directe du milieu réactionnel résultant d'une condensation arynique, conduit

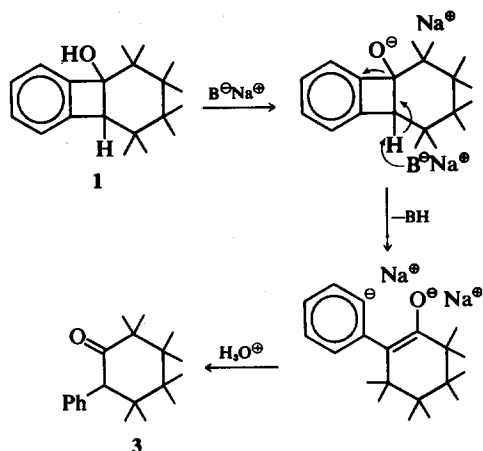


SCHÉMA 2*.

toujours à l'introduction d'un méthyle en α du carbonyle et jamais sur le noyau aromatique. Ces observations sont donc en faveur de 2b et 2c.

En ce qui concerne 3b, la réaction du schéma 4 démontre son intervention.

La cétone 5 est très certainement due à l'énolisation de 4 dans le milieu basique suivie de méthylation.

Quant à 1a, nous n'avons jamais pu le mettre en évidence dans les réactions d'ouverture, mais nous ne pouvons rejeter à priori sa présence dans le milieu.

Rôle du solvant sur le sens d'ouverture

Des deux formes intermédiaires possibles 2a et 3a engendrées lors de l'ouverture des alcools 1, 3a est le plus polarisable. Or, il est bien connu depuis les travaux de Parker⁹ que les anions polarisables

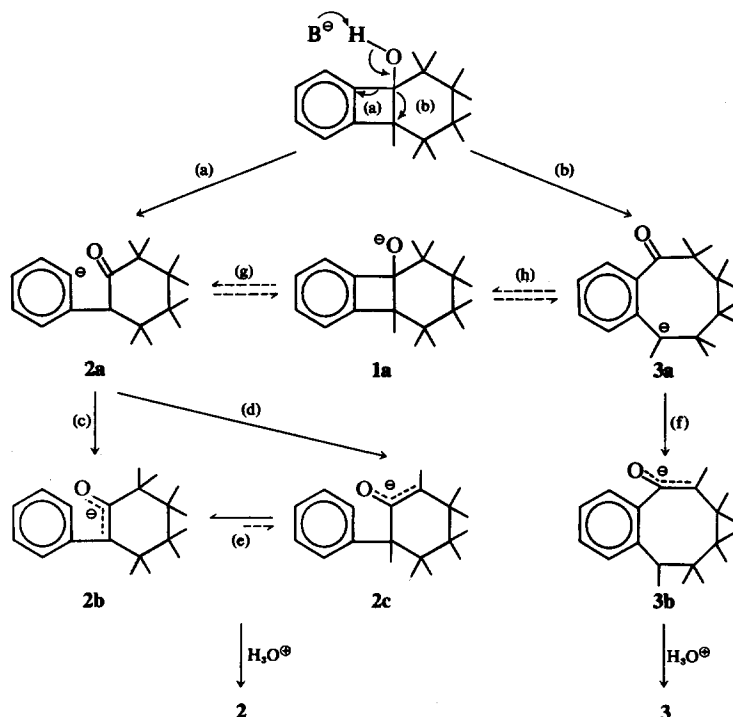


SCHÉMA 3*

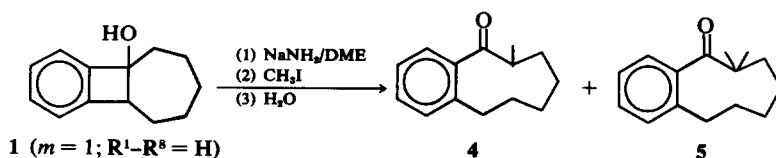


SCHÉMA 4

*Pour plus de clarté, nous avons représenté les schémas 2 et 3 avec $m = 0$ et symbolisé les substituants R^1-R^8 (cf. schéma 1) par des traits.

sont fortement stabilisés par les solvants aprotiques dipolaires tels que le HMPT. Donc ce dernier doit, toutes choses égales par ailleurs, favoriser l'ouver-

ture (b). De plus, les prototropies (c) et (f) sont également plus rapides dans le HMPT que dans le DME,⁶ mais cet effet n'a d'influence que sur la vitesse globale de la réaction et non sur le sens d'ouverture.

Effets de structure

En tenant compte des structures proposées dans le mémoire précédent,³ l'examen du Tableau 1 montre que la conformation et la stéréochimie de l'alcool de départ doivent jouer un rôle important sur le sens d'ouverture.

Cependant, la complexité des réactions et l'existence, dans la littérature, de données sur les états de transition de réactions analogues ne nous permettent pas de discuter valablement les chiffres du Tableau 1. Par contre, les essais No. 17-22 montrent que même dans le HMPT, l'ouverture (b) n'a pas lieu. Or, tous ces alcools ont en commun $R^8 = \text{Me}$. Ce groupe, à effet inductif donneur, déstabilise suffisamment 3a par rapport à 2a pour empêcher la formation de benzocyclénone. Ce résultat met en évidence l'importance d'effets relativement faibles sur ces ouvertures.

L'impossibilité pour 2a et 3a de se stabiliser sous forme d'énolates conditionne également le sens d'ouverture.

Le cas est illustré de façon particulièrement claire dans les essais No. 13-16, correspondant aux alcools tétracycliques provenant de l' α -tétralone et de l' α -benzosubérone. Dans le DME, seules les phényl-tétralone et phényl-benzosubérone peuvent être obtenues. Par contre, le HMPT (No. 14 et 16), par son pouvoir solvateur, compense plus ou moins l'impossibilité pour 3a de se stabiliser sous forme d'énolate 3b et permet de préparer assez facilement la dibenzo-1,2,4,5 cyclooctadiénone-3 et la dibenzo-1,2,4,5 cyclononadiénone-3. Dans ces deux cas, la différence de taille des cycles est certainement responsable de la différence de sélectivité observée au cours de l'ouverture.

Enfin, les essais No. 20, 21 et 22 méritent un commentaire spécial. Nous avons vu³ que la condensation de la triméthyl-2,2,6 cyclohexanone sur le benzyne conduit, en plus des produits habituels, au composé: $\text{Ph}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CONH}_2$. Nous avons montré^{3,7} que les amides de ce type proviennent d'une coupure d'Haller Bauer de 2a ou 3a. La coupure de 2a est confirmée par la réaction représentée sur le schéma 5.

L'évolution de cette ouverture a été suivie par chromatographie sur couche mince (ccm). Nous avons ainsi vu que les vitesses de transformation de l'alcool en cétone et de cette dernière en amide, sont comparables; la triméthyl-2,2,6 phényl-6 cyclohexanone ne pouvant être isolée que si l'on arrête la réaction avant que l'alcool nait complètement réagi.

La formation de l'amide est bien due à une coupure d'Haller Bauer provoquée par NaNH_2 comme le montre le résultat de l'essai No. 21 où la base utilisée est NaH .

CONCLUSION

La comparaison des résultats obtenus lors de l'ouverture des tricyclo [6,n,0,0^{2,7}] triènes-2,4,6 ols-1 avec ceux des condensations du benzyne sur les énolates de cétones correspondants montre que dans les deux cas, les mécanismes doivent être semblables mais non identiques. Dans un prochain mémoire,⁸ nous verrons que le présent travail permet de proposer un schéma réactionnel des condensations aryriques, beaucoup plus complet que celui antérieurement envisagé.¹

Du point de vue synthèse, nous avons complété les résultats obtenus jusqu'à présent et montré l'importance du solvant sur le sens d'ouverture. Ainsi, lorsque $R^8 = \text{H}$, l'utilisation du HMPT permet de préparer facilement les benzocyclénones et les dibenzocycladiénones tandis que le DME favorise la formation des cétones α phénylées 2.

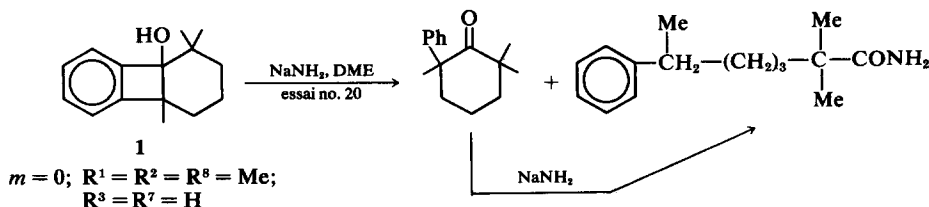
Par ailleurs, si $R^8 = \text{Me}$, et cela doit aussi être valable pour d'autres groupes alkyles, ce sont les phényl cyclanones qui peuvent être préparées.

De plus, dans les condensations aryriques conduisant, quelles que soient les conditions, à un mélange d'alcools 1 et de dérivés carbonylés, il suffit de traiter directement par une base le mélange obtenu après hydrolyse pour obtenir la cétone recherchée avec de bons rendements, à condition bien sûr que l'alcool s'ouvre dans le sens voulu. Les applications synthétiques de cette remarque seront publiées prochainement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les techniques et appareils utilisés sont décrits précédemment.³

Les spectres IR et UV de toutes les benzocyclénones et dibenzo-1,2,4,5 cycladiénones 3 obtenues sont groupés dans le tableau récapitulatif 2.



SCHEMA 5

Mode opératoire général d'ouverture des alcools. Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant, on dissout l'alcool à ouvrir dans le solvant désiré puis additionne un excès d'amidure de sodium broyé dans le même solvant. L'agitation est maintenue à température et durant le temps indiqués dans le Tableau 1. Dans le cas où la base utilisée est l'hydruure de sodium, le mode opératoire est identique.

La réaction terminée, on jette sur glace, acidifie avec HCl dilué, extrait à l'éther, sèche sur MgSO₄ et chasse les solvants sous pression réduite.

Les produits obtenus sont séparés et purifiés par chromatographie en phase liquide.

Toutes les cétones 2 obtenues (exceptée la phényl-2 benzosubérone, essai No. 15) ont déjà été décrites dans de précédents mémoires.¹⁻³

Benzo-1,2 cyclooctène-1 one-3 (essais No. 1 et 2). Spectre UV et P.F. de sa dinitro-2,4 phénylhydrazone identiques à ceux trouvés dans la lit.^{10,11}

Tétraméthyl-5,5,7,7 benzo-1,2 cyclooctène-1 one-3 (essai No. 4). F = 68°. (Anal. C₁₆H₂₂O. Calc.: C, 83.43; H, 9.63. Tr.: C, 83.60; H, 9.48%). RMN (CCl₄): 0.70–1.80: massif avec forte résonance à 1.05 (–CH₃ et –CH₂); 2.50–3.50: massif (–CH₂ en α du noyau aromatique et –CH₂ en α du C=O); 7.00–7.50 et 7.84–8.05: 2 massifs (aromatiques). Rapport des intensités: 14/4/4. IR et UV: voir Tableau 2.

Diméthyl-6,6 benzo-1,2 cyclooctène-1 one-3 (essais No. 5 et 6). RMN (CCl₄): 0.94: s (–Me); 1.36–1.76: m (–CH₂); 3.36–3.00: m (–CH₂); 6.76–7.29: m avec forte résonance à 7.00 (aromatiques). Rapport des intensités: 6/4/4/4. Spectre UV identique à celui trouvé dans la litt.^{10,11}

Dinitro-2,4 phénylhydrazone. F = 186° litt.¹⁰ F = 184°.

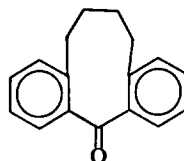
Les méthyl-6 et t.butyl-6 benzo-1,2 cyclooctène-1 ones-3 (essais No. 7–12) sont décrits précédemment.³

Dibenzo-1,2,4,5 cyclooctadiène-1,4 one-3 (essai No. 14). F = 147° litt.¹² F = 147–148°.

Ses données spectrales (RMN, IR et UV) sont identiques à celles trouvées dans la litt.¹²

Phényl-2 benzosubérone (essai No. 15). (Anal. C₁₇H₁₆O. Calc.: C, 86.40; H, 6.83. Tr.: C, 86.60; H, 6.64%). RMN (CCl₄): 1.70–2.30: m (–CH₂); 2.78–3.50: m (–CH₂ en α du noyau aromatique); 3.75–4.87: m (–CH en α du C=O). 7.00–7.60 avec forte résonance à 7.13 (aromatiques). IR (cm⁻¹): 1690 (C=O); 1600 (noyau aromatique). UV (EtOH): λ_{max} nm (log ε): 246.5 (3.88); 287 (3.07).

Dibenzo-1,2,4,5 cyclononadiène-1,4 one-3 (essai No. 16). F = 88–89°. (Anal. C₁₇H₁₆O. Calc.: C, 86.40; H,



6.83. Tr.: C, 86.57; H, 6.74%). RMN (CCl₄): 1.40–1.90: m (–CH₂); 2.35–3.85: massif (–CH₂); 6.90–7.50: m (aromatiques). Rapport des intensités: 4/4/8. IR et UV: voir Tableau 2.

Réaction de méthylation (schéma 4). Après ouverture de l'alcool 1 (m = 1; R¹–R⁸ = H) dans la DME à 25° en présence de NaNH₂, on ajoute, avant hydrolyse, un excès de MeI. On jette ensuite sur glace puis extrait en milieu basique.

Les produits formés 4 et 5 sont séparés sur 6 m de SE 30 à 180°.

Tableau 2. Spectres UV et IR des benzocyclénones et des dibenzo-1,2,4,5 cycladiénones 3^a

m	3	Nature des groupes R	UV		IR
			λ _{max} nm	log ε	ν(C=O) cm ⁻¹
0		R ¹ –R ⁸ = H	247	3.83	1665
0		R ³ = R ⁴ = R ⁷ = Me; R ¹ = R ² = R ⁵ = R ⁶ = R ⁸ = H	249	3.95	1655
0		R ⁵ = R ⁶ = Me; R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁷ = R ⁸ = H	238	3.51	1690
0		R ⁶ = Me; R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = R ⁷ = R ⁸ = H	247.5	3.81	1665
0		R ⁶ = t.Bu; R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = R ⁷ = R ⁸ = H	248	3.81	1675
0		R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ = –(CH) ₄ –; R ⁵ = R ⁶ = R ⁷ = R ⁸ = H	264	4.17	1630
1		R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ = –(CH) ₄ –; R ⁵ = R ⁶ = R ⁷ = R ⁸ = H	254	3.95	1655

^aLes spectres UV sont enregistrés dans l'EtOH. Les spectres IR des produits solides sont réalisés en pastille de KBr, ceux des liquides en film.

1^{er} pic: 4. (Anal. $C_{14}H_{18}O$. Calc.: C, 83.12; H, 8.97. Tr.: C, 83.00; H, 8.86%). RMN (CCl_4): à 1.18: d ($-CH_3$; J 6.5 c/s); 1.10–2.00: m ($-CH_2$); 2.65–3.40: m ($-CH$ et CH_2 en α du noyau aromatique); 7.00–7.30 avec forte résonance à 7.18: m (aromatiques). Rapport des intensités: 11/3/4.

Le spectre de RMN de 4, traité par D_2O en présence de sodium,¹³ montre la disparition du proton en α du groupe carbonyle et la suppression du couplage entre cet hydrogène et le groupe méthyle. Ce résultat confirme donc de manière univoque la structure proposée. IR (cm^{-1}): bande large de 1670 à 1690 ($C=O$). UV (EtOH): λ_{max} = 239 nm (log ϵ = 3.57).

2^{ème} pic: 5. F = 60–61°. (Anal. $C_{15}H_{20}O$. Calc.: C, 83.28; H, 9.32. Tr.: C, 83.45; H, 9.41%). RMN (CCl_4): à 1.25: s ($-Me$); 1.20–2.00: m ($-CH_2$); 2.50–2.80: m ($-CH_2$ en α du noyau aromatique); de 7.00–7.35: m (aromatiques). Rapport des intensités: 14/2/4.

Le traitement de 5 par $D_2O + Na$ n'apporte aucune modification au spectre de RMN, ce qui prouve la position attribuée aux groupes méthyles. IR (cm^{-1}): 1675 ($C=O$).

Ouverture par $NaNH_2$ de 1 ($m = O$; $R^1 = R^2 = R^3 = Me$; $R^3-R^7 = H$) (essais No. 20, 21 et 22 (schéma 5).

Les composés isolés au cours de cette réaction ont été décrits dans un précédent mémoire.³

Remerciements—Nous remercions M. Dorme et ses collaborateurs (laboratoire de Microanalyse de Paris VI)

pour la réalisation des analyses, ainsi que M. Bourguignon pour l'enregistrement des spectres de RMN.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹P. Caubere, N. Derozier et B. Loubinoux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 302 (1971)
- ²P. Caubere, G. Guillaumet et M. S. Mourad, *Tetrahedron* **28**, 95 (1972)
- ³P. Caubere, M. S. Mourad et G. Guillaumet, *Tetrahedron* **29**, 1843 (1973)
- ⁴M. P. Cava et K. Muth, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 652 (1960)
- ⁵P. Caubere, G. Guillaumet et M. S. Mourad, *Tetrahedron Letters* 4673 (1971)
- ⁶H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 791 (1968)
- ⁷P. Caubere et G. Guillaumet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4643, 4649 (1972)
- ⁸P. Caubere, G. Guillaumet et M. S. Mourad, *Tetrahedron* Partie VII
- ⁹A. J. Parker, *Chem. Rev.* **69**, 1 (1969), et références citées
- ¹⁰R. Huisgen, I. Ugi, E. Rauenbusch, V. Vossius et H. Ortel, *Chem. Ber.* **90**, 1946 (1957)
- ¹¹R. Huisgen, et W. Rapp, *Chem. Ber.* **85**, 826 (1952)
- ¹²K. Stach et H. Spingler, *Monatsh. Chem.* **93**, 889 (1962)
- ¹³P. Caubere, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3451 (1967)