

ETUDE DE LA REACTION CHLOROCARBENE-ACETALS DE CETENES.

II. STEREOSELECTIVITE DE LA REACTION.

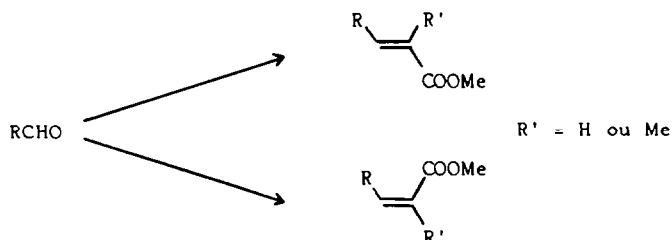
G. ROUSSEAU et N. SLOUGUI

Laboratoire des Carbocycles, U.A. CNRS 478, Université de Paris-Sud
Bâtiment 420, 91405 ORSAY CEDEX, France

(Received in France 24 April 1984)

Abstract. We have studied the stereoselectivity of the addition reaction of chloro and chloromethyl carbenoids with ketene alkylsilyl acetals. The best stereoselectivity was generally observed with the dimethyl tertiobutylsilyloxy group. With the chlorocarbene, using an E ketene acetal we obtained in majority ($\sim 80\%$) an E α,β -ethylenic ester and using a Z ketene acetal we obtained in majority ($\sim 70\%$) a Z α,β -ethylenic ester. In the case of the chloromethyl carbene the two ketene acetal isomers led to the same E α -substituted α,β -ethylenic ester ($\sim 88\%$ of selectivity). With the chlorophenylcarbene, formation of $\sim 90\%$ of E α -phenyl α,β -ethylenic ester is observed.

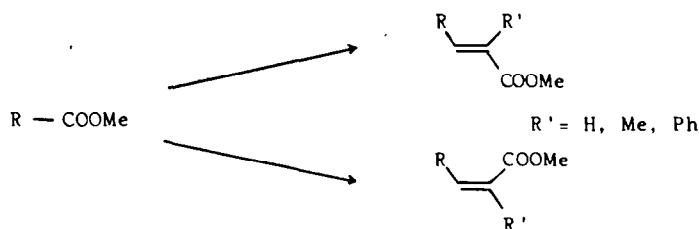
L'un des problèmes importants de la synthèse organique contemporaine est la mise au point de réactions hautement sélectives. Ainsi de nombreux travaux se rapportent à la préparation spécifique d'esters α,β -éthyléniques de stéréochimie Z ou E. Parmi ceux-ci l'une des réactions les plus étudiées est la réaction de Wittig (1). Les phosphonates et les oxydes de phosphines ont en particulier fait l'objet de nombreux travaux (2), ainsi il apparaît possible maintenant d'obtenir suivant les conditions expérimentales un ester α,β -éthylénique Z ou E (3). On peut par ailleurs remarquer que la sélectivité de la réaction de Wittig est supérieure lorsque l'aldéhyde utilisé est substitué en α (4). Diverses études sur la stéréosélectivité de formation des esters α,β -éthyléniques dans la réaction de Peterson ont aussi été rapportées (5). Les résultats apparaissent moins bons que ceux



obtenus dans la réaction de Wittig, en particulier pour la synthèse des esters éthyléniques de stéréochimie Z. Ceux-ci sont par contre obtenus à partir des dibromocétones par réaction de Favorsky (6). Les esters éthyléniques de stéréochimie E peuvent par ailleurs être obtenus dans les réactions de condensation telles que la réaction de Knoevenagel (7).

Nous avons montré dans le précédent article que les chlorocarbènes s'additionnent aisément aux alkylsilylacétals de cétènes pour donner les chloroacétals de cyclopropanones qui par réarrangement thermique conduisent aux esters α,β -éthyléniques. Nous rapportons

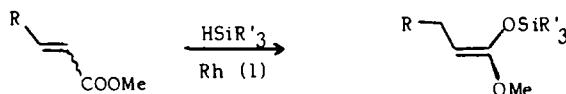
dans cet article l'examen de la stéréosélectivité de cette réaction d'homologation d'un ester saturé en ester non saturé.



Nous avons effectué cette étude principalement à l'aide du chlorocarbène en faisant varier quatre paramètres : la stéréochimie (E ou Z) des acétals de cétènes, le substituant alkyle de la fonction ester, les substituants fixés à l'atome de silicium et l'encombrement de la chaîne alkyle des acétals de cétènes.

Préparation des acétals de cétènes

Les acétals de cétènes de stéréochimie en majorité E ont été préparés par réaction des esters avec le diisopropylamidure de lithium à -78°C dans le tétrahydrofurane, suivie du piégeage des énolates par un chlorosilane (8). Les isomères Z ont été obtenus de façon prépondérante dans des conditions identiques mais en utilisant le mélange tétrahydrofurane hexaméthylphosphotriamide comme solvant (9). Nous avons par ailleurs constaté que les acétals de cétènes Z purs pouvaient être synthétisés par réaction d'hydrosilylation des esters α, β -éthyléniques E ou Z en présence d'un sel de rhodium. Bien que cette réaction ait déjà été décrite (10), sa stéréochimie n'avait pas été déterminée. Par ailleurs le piégeage des énolates d'esters par le chlorodiméthylphénylsilane ou le chlorotriphénylsilane



conduisant aux esters α -silylés (11), il nous a été possible d'obtenir les acétals de cétènes correspondants par réaction d'hydrosilylation.

Les proportions des isomères ont été déterminées d'après les spectres de RMN des mélanges d'acétals de cétènes E et Z (9,12) en solution dans le benzène deutérié.

Etude de la stéréosélectivité du chlorocarbène

Les études ont été conduites principalement sur les acétals de cétènes dérivés de l'heptanoate de méthyle. Après réaction du chlorocarbène, engendré par réaction de l'hexaméthylidisilazane de sodium sur le chlorure de méthylène dans le pentane à -15°C (voir la publication précédente) et réarrangement des chloroacétals de cyclopropanones intermédiaires par chauffage dans le mélange méthanol-triéthylamine, on isole par chromatographie en phase liquide sur une colonne de gel de silice le mélange des deux esters isomères. Ce mélange a été ensuite analysé par chromatographie en phase vapeur sur une colonne Carbowax 20M. Les différents isomères ont été isolés et leurs structures déterminées par l'examen de leurs caractéristiques spectrales.

Dans un premier temps, nous avons déterminé la proportion des isomères 3E et 4Z de l'octène-2 oate de méthyle formé en faisant varier les proportions des acétals de cétènes 1E et 2Z ainsi que les substituants fixés sur l'atome de silicium. Le tableau I ci-après résume les résultats.

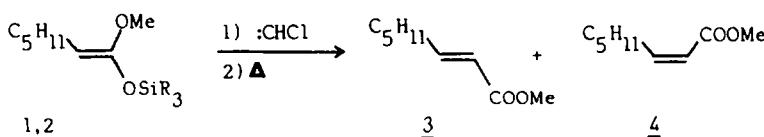


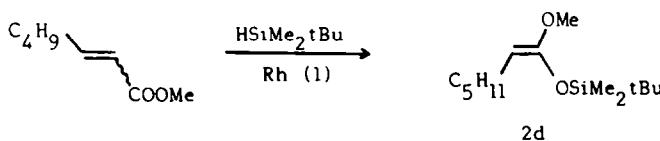
Tableau 1.

Substituants R des acétals <u>1</u> , <u>2</u>	Me ₃	Et ₃	iPr ₃	Me ₂ tBu	Me ₂ Ph	Ph ₃
Proportion E/Z des acétals de cétènes <u>1</u> , <u>2</u>	89:11	86:14	81:19	86:14	-	-
Proportion E/Z des esters <u>3</u> : <u>4</u> formés	58:42	61:39	65:35	75:25	-	-
Proportion E/Z des acétals de cétènes <u>1</u> , <u>2</u>	0:100	15:85	0:100	18:82	0:100	0:100
Proportion des esters <u>3</u> : <u>4</u> formés	52:48	43:57	48:52	40:60	46:54	40:60

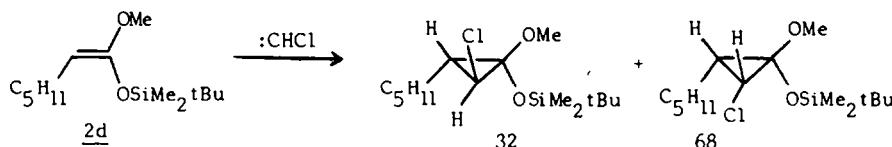
Nous constatons une très faible variation de rapport des esters formés lorsque les proportions des acétals de cétènes 1E et 2Z porteurs du groupe triméthylsilyle sont modifiées. Par contre une variation plus importante de ce rapport est observée lorsque ce groupe est un triéthylsilyle, un triisopropylsilyle ou un diméthyltertiobutylsilyle. La plus grande sélectivité est cependant observée avec le groupe diméthyltertiobutylsilyle, et non avec le stériquement plus encombrant triisopropylsilyle (13).

Il ne nous a pas été possible de séparer les chloroacétals de cyclopropanones intermédiaires principalement du fait de leur facilité à se réarranger. Cependant, nous pouvons déterminer par le calcul les proportions dans lesquelles ils se sont formés et donc connaître la stéréosélectivité d'addition du chlorocarbène aux acétals de cétènes 1, 2. Un tel calcul suppose que l'addition du carbénofde est stéréosélective, que l'ouverture des chloroacétals de cyclopropanones s'effectue d'une manière concertée et qu'une fois formés les esters α,β -éthyléniques 3, 4 ne s'isomérisent pas dans le milieu réactionnel. Nous avons vérifié expérimentalement ces différentes conditions.

Par réaction de l'acétal de cétène 2d Z pur, obtenu par réaction d'hydrosilylation de l'heptène-2 oate de méthyle à l'aide du diméthyltertiobutylsilylane en présence du catalyseur de Wilkinson, avec le chlorocarbène, on isole un mélange 32:68 de deux chloroacétals



de cyclopropanones. La stéréochimie respective de ces deux isomères, a été déduite du spectre de RMN (400 MHz). L'un des isomères donne pour l'hydrogène fixé au même carbone que le chlore un doublet ($J = 9$ Hz) centré à 3,15 ppm (produit majoritaire) et son isomère un doublet ($J = 4,5$ Hz) centré à 2,62 ppm (produit minoritaire). Sachant que pour les dérivés cyclopropaniques un couplage H-H cis est supérieur à un couplage H-H trans (14)



nous pouvons en conclure que l'isomère majoritaire possède le chlore du côté de la chafne alkyle et du groupe silyle. Le réarrangement thermique dans le mélange méthanol-triéthylamine de ces isomères aboutit au rapport 68-32 d'esters α,β -éthyléniques Z-E. Laissé à la température ambiante en solution dans le deutérochloroformé, ce même mélange évolue en 24 heures par la disparition de l'isomère minoritaire et la formation de E octène-2 oate de méthyle. Une "flash"-chromatographie permet alors de séparer le chloroacétal de cyclopropanone majoritaire restant et l'ester formé. Le réarrangement de cet acétal aboutit au seul Z octène-2 oate de méthyle. Nous pouvons conclure de ces différents éléments que l'ouverture des chloroacétals de cyclopropanones est stéréospécifique (voir le schéma I). Cette conclusion est confortée par les résultats de la littérature, en effet l'addition des carbénoides est connue comme stéréosélective (15) et l'ouverture disrotatoire des halogénocyclopropanes est bien documentée (16).

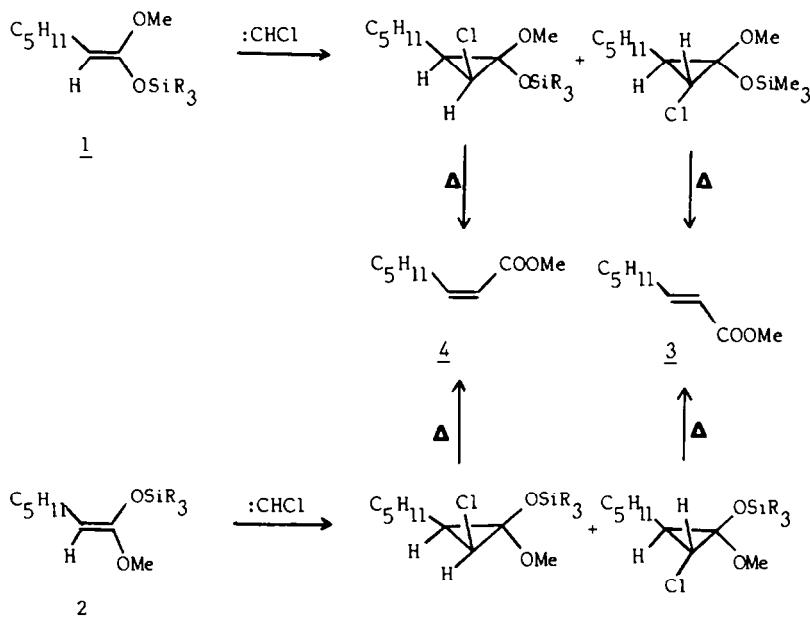


Schéma 1 : Stéréochimie d'addition du chlorocarbène aux acétals de cétènes.

Puisque l'ouverture des chloroacétals de cyclopropanones en esters α,β -éthyléniques suit les règles de Woodward-Hoffmann-Depuy, un calcul simple permet de déterminer en fonction des résultats du tableau 1 la stéréosélectivité de la réaction d'addition du chlorocarbène aux acétals de cétènes 1E et 2Z. Les résultats sont résumés dans le schéma 2 ci-après. Ces valeurs entraînent quelques commentaires. Une nette augmentation de la stéréosélectivité est observée pour les acétals 1E et 2Z lorsqu'on remplace le groupe triméthylsilyle par le groupe diméthyltertiobutylsilyle, les autres groupes étudiés ayant une moindre influence. Le fait que ce soit le groupe diméthyltertiobutylsilyle qui donne la meilleure stéréosélectivité indique que l'encombrement stérique, s'il intervient, n'est pas le seul facteur régissant

le cours de la réaction d'addition du chlorocarbénoidé. On remarque que les chloroacétals de cyclopropanones formés en majorité sont ceux pour lesquels le chlore et le groupe silyl sont en *cis*. Une influence de la partie silylée des acétals de cétènes dans la réaction de cyclopropanation est donc vraisemblable.

<u>1a</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = Me_3$	59	41	
<u>1b</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = Et_3$	64	36	
<u>1c</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = iPr_3$	69	31	
<u>1d</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = Me_2tBu$	82	18	
<u>5</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = iPr$, $R_3 = Me_2tBu$	78	22	
<u>7</u> : $R_1 = cyclohexyl$, $R_2 = Me$, $R_3 = Me_2tBu$	85	15	
<u>2a</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = Me_3$	48	52	
<u>2b</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = Et_3$	60	40	
<u>2c</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = iPr_3$	52	48	
<u>2d</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = Me_2tBu$	69	31	
<u>2e</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = Me_2Ph$	54	46	
<u>2f</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = Me$, $R_3 = Ph_3$	60	40	
<u>6</u> : $R_1 = C_5H_{11}$, $R_2 = iPr$, $R_3 = Me_2tBu$	61	39	
<u>8</u> : $R_1 = cyclohexyl$, $R_2 = Me$, $R_3 = Me_2tBu$	59	41	

Schéma 2 : Stéréosélectivité d'addition du chlorocarbène aux acétals de cétènes.

Un autre paramètre pouvant avoir une influence sur la stéréosélectivité d'addition du chlorocarbène est la taille du groupe alkyle de la fonction ester ce qui a été étudié à l'aide des deux acétals de cétènes 5, 6 formés à partir de l'heptanoate d'isopropyle (voir le schéma 2). Une légère diminution de la sélectivité est observée avec l'acétal de cétène 5 (comparé à 1d) et une légère augmentation de celle-ci est obtenue avec son isomère 6 (comparé à 2d). Ces résultats correspondent à une tendance du chlore du carbène à venir se fixer du côté de l'acétal de cétène dont l'encombrement stérique augmente. Enfin l'influence d'un encombrement plus important de la chaîne alkyle des acétals de cétènes a été étudiée à partir des acétals de cétènes 7 et 8 dérivant du cyclohexylacétate de méthyle (voir le schéma 2). Une légère amélioration de la stéréosélectivité est constatée avec l'acétal de cétène 7E (comparé à 1d) et le résultat inverse est obtenu avec son isomère 8Z (comparé à 2d). Ici par contre l'encombrement stérique du groupe alkyle crée une gêne dans l'addition du carbénoidé.

Etude de la stéréosélectivité du chlorométhylcarbène

Nous avons comparé la stéréosélectivité observée dans l'addition du chlorocarbène

aux acétals de cétènes à celle obtenue dans le cas du chlorométhylcarbène. Celui-ci a été engendré par réaction du *n*-butyllithium sur le dichloro-1,1 éthane dans l'éther à -35°C (voir la publication précédente) (Méthode 1). Après cycloaddition et réarrangement thermique des adduits, les produits ont été isolés et leurs proportions déterminées selon la procédure utilisée pour le chlorocarbène. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2 ci-après.

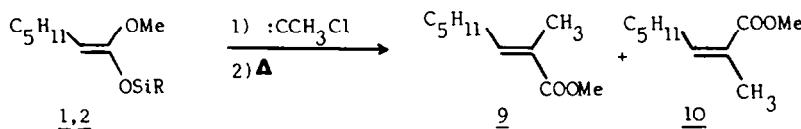
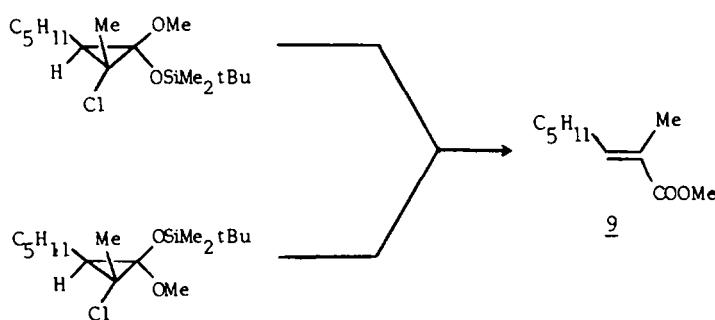


Tableau 2

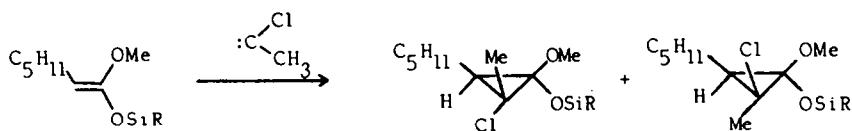
Substituant R des acétals <u>1</u> , <u>2</u>	Me ₃	Me ₂ tBu	Me ₂ tBu
Proportions E/Z des acétals de cétènes <u>1</u> , <u>2</u>	89:11	86:14	86:14
Proportions E/Z des esters <u>9</u> , <u>10</u> formés	54:46	81:19	88:12
Proportions E/Z des acétals de cétènes <u>1</u> , <u>2</u>	0:100	18:82	18:82
Proportions E/Z des esters <u>9</u> , <u>10</u> formés	40:60	86:14	85:15
	Méthode 1		Méthode 2

Ayant confirmé selon la procédure utilisée avec le chlorocarbène que l'ouverture des chloroacétals de cyclopropanones était spécifique nous avons calculé la stéréosélectivité d'addition du chlorométhylcarbène. Les résultats sont rassemblés dans le schéma 3 ci-dessous. Ici encore on constate une nette amélioration de la stéréosélectivité lorsque le groupe triméthylsilyle est remplacé par le groupe diméthyltertiobutylsilyle (voir le schéma 3). Cependant les deux isomères 1d, 2d conduisent en majorité aux chloroacétals de cyclopropanones qui, après réarrangement, donne le même ester α, β -éthylénique α -méthylé 9E.

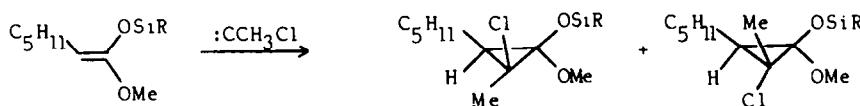


Ce résultat implique que dans le cas de l'acétal de cétène 2d il y a inversion de la stéréosélectivité lorsqu'on additionne le chlorométhylcarbène au lieu du chlorocarbène. Ces cyclopropanations étant effectuées dans des conditions différentes ($\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ comme base dans le pentane pour le chlorocarbène et $n\text{BuLi}$ comme base dans l'éther pour le chlorométhylcarbène), nous avons engendré le chlorométhylcarbène selon la méthode utilisée pour le chlorocarbène de façon à étudier l'influence des conditions expérimentales sur la

stéréosélectivité de la réaction (méthode 2). On constate une augmentation de la sélectivité avec l'acétal de cétène 1d et une légère diminution de celle-ci avec son isomère 2d (voir le schéma 3). Cette variation est cependant trop faible pour être significative. Nous ne retrouvons pas le comportement observé avec le chlorocarbène. Nous avons avec le chlorométhylcarbène, la formation majoritaire des chloroacétals de cyclopropanones dans lesquels le méthyle de carbène est du même côté que la chafne alkyle.



<u>1a</u> R = Me ₃	(1)	53	47
<u>1d</u> R = Me ₂ tBu	(1)	80	20
<u>1d</u> R = Me ₂ tBu	(2)	88	12



<u>2a</u> R = Me ₃	(1)	40	60
<u>2d</u> R = Me ₂ tBu	(1)	13	87
<u>2d</u> R = Me ₂ tBu	(2)	16	84

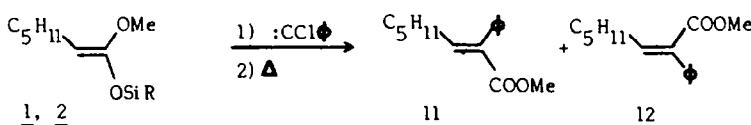
(1) CH₃CHCl₂, nBuLi dans l'éther (-35°)

(2) CH₃CHCl₂, NaN(SiMe₃)₂ dans le pentane (0°C)

Schéma 3 : Stéréosélectivité d'addition du chlorométhylcarbène aux acétals de cétènes 1a, 1d, 2a, 2d

Etude du chlorophénylcarbène

Le chlorophénylcarbène utilisé pour cette étude a été engendré par réaction du méthylolithium (préparé dans l'éther par réaction du lithium sur le chlorure de méthyle) sur le dichloro-1,1 toluène (voir la publication précédente). Après réaction et réarrangement dans le toluène des intermédiaires nous avons isolé les esters α,β -éthyléniques α -phénylés. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3 ci-dessous. Contrairement à ce que nous avons observé pour les chloro et chlorométhylcarbènes on ne constate pas une amélioration de la sélectivité de la réaction lorsqu'on remplace un méthyle fixé à l'atome de silicium par



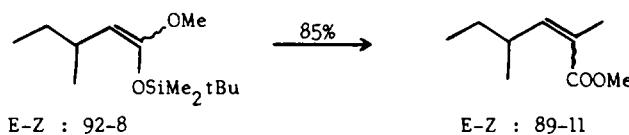
un tertiobutyle. Il y a formation majoritaire de l'ester 11 de stéréochimie E. Dans le cas de l'acétal de cétène 2d nous avons pu, par étude du spectre de RMN du mélange, mettre en évidence la formation de deux chloroacétals de cyclopropanones dans la proportion 40:60. Par réarrangement thermique, ce mélange aboutit au mélange d'esters éthyléniques 1, 2 dans la proportion 90:10 ; on peut en conclure que l'ouverture de l'un ou des deux chloroacétals de cyclopropanones est non stéréospécifique. Il ne nous est donc pas possible de calculer à partir des résultats du tableau 3 la stéréosélectivité d'addition du chlorophénylcarbène aux acétals de cétènes 1, 2.

Tableau 3

Substituant R des acétals <u>1</u> , <u>2</u>	Me ₃	Me ₂ tBu
Proportion E/Z des acétals de cétènes <u>1</u> , <u>2</u>	89:11	86:14
Proportion E/Z des esters <u>11</u> , <u>12</u> formés	86:14	75:25
Proportions E/Z des acétals de cétènes <u>1</u> , <u>2</u>	0:100	18:82
Proportions E/Z des esters <u>11</u> , <u>12</u> formés	90:10	94:6

Conclusion

Nous avons étudié la stéréosélectivité d'addition des chloro, et chlorométhylcarbènes aux acétals de cétènes. Dans le cas du chlorocarbène les résultats ont permis d'établir que l'on pouvait avoir en majorité formation ($\geq 80\%$) d'ester α,β -éthylénique E par réaction d'un acétal de cétène E substitué par un méthoxy et un diméthyltertiobutylsilyloxy et formation en majorité de l'ester α,β -éthylénique Z ($\sim 70\%$) en utilisant son isomère Z. Ces pourcentages d'esters E et Z impliquent la réaction d'acétals de cétènes isomériquement purs, ce qui devient possible d'après nos propres travaux (voir plus haut) et quelques publications récentes (19). Dans le cas du chlorométhylcarbène en utilisant un méthyl diméthyltertiobutylsilylacétal de cétène de stéréochimie quelconque on peut obtenir une proportion d'ester α,β -éthylénique α -méthylé E $\sim 90\%$. Compte-tenu de la présence de ce motif dans des nombreux intermédiaires de synthèse et produits naturels, cette réaction présente un intérêt synthétique certain. Ainsi nous avons obtenu le (S)-(E) diméthyl-2,4 hexène-2 oate de méthyle 14, intermédiaire pour la synthèse de la manicone (17), avec une pureté isomérique de 89% (voir (18)).



La meilleure stéréosélectivité observée avec les diméthyltertiobutylsilylacétals de cétènes ne peut pas être pour l'instant expliquée. Nous pensons continuer ce travail pour comprendre l'origine de ce phénomène par l'étude d'autres carbènes et groupements fixés à l'atome de silicium différents.

Dans le cas du chlorophénylcarbène, l'obtention d'ester de stéréochimie E est observée quelque soit l'acétal de cétène. Il semble toutefois préférable d'utiliser un diméthyltertiobutylsilylacétal de cétène Z malgré l'absence de stéréosélectivité dans l'ouverture des chloroacétals de cyclopropanones intermédiaires.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les expériences ont été effectuées sous azote. Avant utilisation, le THF, le HMPT et la diisopropylamine ont été distillés sur LiAlH₄ et ClSiMe₃ sur quinoléine. Les produits nouveaux ont donné une analyse élémentaire satisfaisante.

E-Méthoxy-1 triméthylsiloxy-1 heptène-1 la

Cet acétal de cétène a été obtenu selon (18) à partir de l'heptanoate de méthyle (90%). Déjà décrit (20). L'examen du spectre de RMN dans le benzène deutérié indique

un rapport E:Z de 89:11. Ce rapport a été obtenu par intégration des signaux dûs aux protons de méthoxy.

E-Méthoxy-1 triéthylsilyloxy-1 heptène-1 1b

Cet acétal de cétène a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit pour la. Rendement 80%. Point d'ébullition : 65-70°C/4.10⁻² mmHg. RMN (CCl₄) δ ppm : 3,61 (t, J = 4 Hz, 1H) ; 3,50 (s, 3H) ; 1,66 à 2,16 (m, 2H) ; 0,16 à 1,56 (m, 2H). IR (film) (cm⁻¹) : 2920, 2880, 1780, 1460, 1410, 1380, 1170, 1070, 675.

Le rapport des signaux dûs aux protons de méthoxy dans le benzène deutérié indique une proportion des isomères E:Z de 86:14.

E-Méthoxy-1 triisopropylsilyloxy-1 heptène-1 1c

A une solution de 3.10⁻² mole de diisopropylamide de lithium (préparé à partir de 3.10⁻² mole de diisopropylamine et 3.10⁻² mole de nBuLi 1,6M/l dans l'hexane) dans 80 ml de tétrahydrofurane maintenue à -80°C sous azote, on ajoute en 30 minutes 2.8.10⁻² mole d'heptanoate de méthyle. Après 30 minutes à cette température, on ajoute en 5 minutes 3.10⁻² mole de chlorure de triisopropylsilane (4,5 g) en solution dans 20 ml d'hexaméthylphosphotriamide. On laisse revenir la solution à la température ambiante et on ajoute 70 ml d'hexane. La phase organique est alors extraite à l'eau (5x30 ml) lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium (30 ml) et séchée sur Na₂SO₄. L'hexane puis le produit sont distillés pour donner 7,35 g d'acétal 1c. Rendement 87,5%. Point d'ébullition : 105°C/10⁻¹ mmHg.

RMN (CCl₄) δ ppm : 0,55 à 1,55 (m, 30H) ; 1,6 à 2,14 (m, 2H) ; 3,51 (s, 3H) ; 3,57 (t, J = 6,5 Hz, 1H). IR (film) cm⁻¹ : 2980, 2940, 1682, 1465, 1385, 1230, 1175, 1000, 920, 885, 680.

Le rapport des signaux dûs aux protons de méthoxy dans le benzène deutérié indique une proportion des isomères E:Z de 81:19.

E-Diméthyltertiobutylsiloxy-1 méthoxy-1 heptène-1 1d

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit pour 1c. Voir aussi (9). Point d'ébullition : 67°C/4.10⁻¹ mmHg. Rendement 85%. RMN (CCl₄) δ ppm : 0,15 (s, 6H) ; 0,95 (s, 9H) ; 0,44 à 1,58 (m, 9H) ; 1,58 à 2,11 (m, 2H) ; 3,47 (s, 3H) ; 3,55 (t, J = 6,5 Hz, 1H). IR (CCl₄) cm⁻¹ : 2930, 2860, 1680, 1470, 1445, 1395, 1360, 1170.

Le rapport des signaux dûs aux protons de méthoxy dans le benzène deutérié indique une proportion des isomères E:Z de 86:14.

Z-Méthoxy-1 triméthylsilyloxy-1 heptène-1 2a

A une solution de 5.10⁻² mole de diisopropylamide de lithium (préparé à partir de 5.10⁻² mole de diisopropylamine et 5.10⁻² mole de nBuLi 1,6 M/l dans l'hexane) dans 40 ml de tétrahydrofurane et 25 ml d'hexaméthylphosphotriamide maintenue à -80°C sous azote on ajoute en 30 minutes 4,6.10⁻² mole d'heptanoate de méthyle. Après 30 minutes à cette température on ajoute en 5 minutes 6.10⁻² mole de chlorure de triméthylsilyle (6,5g). On laisse revenir la solution à la température ambiante et on distille au rotavapor (20 mmHg/30°C) l'excès de ClSiMe₃ et les solvants volatils (hexane-THF) (il est nécessaire de placer une garde à chlorure de calcium entre le rotavapor et la trompe à eau). Le résidu est refroidi à 0°C et on ajoute 150 ml d'hexane contenant 10 ml de triéthylamine. La phase organique ainsi obtenue est alors extraite par une solution à 0°C de carbonate de sodium à 10% (5x20 ml) puis par une solution à 0°C saturée en chlorure de sodium (20 ml). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis distillée. Point d'ébullition de 2a : 43-45°C/10 mmHg. Rendement : 9 g (80%). Le spectre de RMN du produit de la réaction indique la présence de 76% de 2a et 24% du produit de C-silylation (triméthylsilyl-2 heptanoate de méthyle).

Spectres de 2a : RMN (CCl₄) δ ppm : 0,12 (s, 9H) ; 0,58 à 1,58 (m, 9H) ; 1,58 à 2,04 (m, 2H) ; 3,30 (t, J = 6,5 Hz, 1H) ; 3,43 (s, 3H). IR (film) cm⁻¹ : 3000, 2960, 2920, 2850, 1680, 1250, 1170, 1095, 930, 850, 755.

Z-Méthoxy-1 triéthylsilyloxy-1 heptène-1 2b

Cet acétal de cétène a été obtenu selon (9) par piégeage de l'énolate de l'heptanoate de méthyle préparé dans le mélange THF-HMPT par le chlorure de triéthylsilyle. Point d'ébullition : 65°C/4.10⁻² mmHg. Rendement : 70%. Les spectres de RMN dans le benzène deutérié indiquent une proportion des isomères E:Z de 15:85.

RMN (CCl₄) δ ppm : 0,26 à 1,56 (m, 24H) ; 1,66 à 2,26 (m, 2H) ; 3,17 (t, J = 4 Hz, 1H) ; 3,45 (s, 3H). IR (film) cm⁻¹ : 2960, 2930, 2880, 2860, 1685, 1460, 1370, 1240, 1220, 1100, 1050, 735.

Z-Méthoxy-1 triisopropylsilyloxy-1 heptène-1 2c

Cet acétal de cétène a été obtenu selon (9) par piégeage de l'énolate de l'heptanoate de méthyle préparé dans le mélange THF-HMPT par le chlorure de triisopropylsilyle. Point d'ébullition : 105°C/10⁻¹ mmHg. Rendement : 75%. Les spectres de RMN et IR indiquent la présence de <5% de triisopropylsilyl-2 heptanoate de méthyle et > 95% d'acétal de cétène 2c.

RMN (CCl₄) δ ppm : 0,51 à 1,70 (m, 3OH) ; 1,80 à 2,18 (m, 2H) ; 3,26 (t, J = 6,5 Hz, 1H) ; 3,46 (s, 3H). IR (film) cm⁻¹ : 2950, 2870, 1680, 1470, 1370, 1225, 1175, 1100, 995, 885.

Z-Diméthyltertiobutylsilyloxy-1 méthoxy-1 heptène-1 2d

Méthode 1 : L'acétal de cétène 2d a été obtenu selon (9) par piégeage de l'énolate de l'heptanoate de méthyle préparé dans le mélange THF-HMPT par le chlorure de diméthyltertiobutylsilyle. Point d'ébullition : 67°C/4.10⁻² mmHg. Rendement : 80%.

Le rapport des signaux dûs aux protons de méthoxy dans le benzène deutérié indique une proportion des isomères E:Z de 18:82.

RMN (CCl₄) δ ppm : 0,12 (s, 6H) ; 0,92 (s, 9H) ; 1,21 (d, J = 6 Hz, 6H) ; 0,58 à 1,58 (m, 9H) ; 1,58 à 2,22 (m, 2H) ; 3,27 (t, J = 6,5 Hz, 1H). IR (film) cm⁻¹ : 2960, 2860, 1680, 1375, 1255, 1215, 1120, 920, 835, 780.

Méthode 2 : Dans un bicol maintenu sous argon on chauffe à 90°C pendant 5 minutes un mélange constitué de 10⁻² mole d'heptène-2 oate de méthyle, 10⁻² mole de diméthyltertiobutylsilylane (21) et 20 mg de catalyseur de Wilkinson, puis on distille sous vide l'acétal de cétène formé. Rendement : 85%. Les spectres de RMN et IR indiquent la présence presque unique de l'acétal de cétène 2d (il y a <2% du produit d'addition-1,2 (voir 10)).

Z-Diméthylphénylsilyloxy-1 méthoxy-1 heptène-1 2e

Cet acétal de cétène a été préparé selon la méthode 2 décrite pour 2d. Point d'ébullition : 108-110°C/5.10⁻¹ mmHg. Rendement : 85%. Les spectres de RMN et IR indiquent la présence de 92% d'acétal de cétène 2e et 8% de produits d'addition-1,2 (voir 10)). RMN (CCl₄) δ ppm : 0,40 (s, 6H) ; 0,88 (t, J = 6 Hz, 3H) ; 1,26 (m, 6H) ; 1,60 à 2,20 (m, 2H) ; 3,23 (t, J = 6,5 Hz, 1H) ; 3,37 (s, 1H) ; 7,30 (m, 5H). IR (film) cm⁻¹ : 3070, 3050, 2960, 2925, 1680, 1250, 1220, 1120, 950, 835, 815, 695.

Z-Méthoxy-1 triphénylsilyloxy-1 heptène-1 2f

Cet acétal de cétène a été préparé selon la méthode 2 décrite pour 2d. Il se dégrade partiellement lors de la distillation sous un vide de 10⁻³ mmHg. Point d'ébullition : 170-180°C/10⁻³ mmHg). Il a donc été utilisé brut de réaction pour l'addition de chlorocarbène. RMN (CCl₄) δ ppm : 0,70 à 1,75 (m, 11H) ; 3,20 (s, 3H) ; 3,20 (t, J = 7 Hz, 1H) ; 7,35 (m, 15H). IR (film) cm⁻¹ : 3070, 3050, 2980, 2960, 1680, 1430, 1225, 1115, 710, 695.

E-Diméthyltertiobutylsilyloxy-1 isopropyloxy-1 heptène-1 5

Cet acétal de cétène a été obtenu selon la méthode 2 décrite pour 1d à partir de l'heptanoate d'isopropyle (90%). Point d'ébullition : 66-68°C/5.10⁻² mmHg. L'examen du spectre de RMN dans le benzène deutérié indique un rapport E:Z de 63:17. Ce rapport a été obtenu par intégration des signaux dûs aux protons vinyliques.

RMN (C₆D₆) δ ppm : 0,15 (s, 9H) ; 0,40 à 1,60 (m, 15H dont 1d, J = 6 Hz, 6H à 1,13) ; 1,90 à 2,40 (m, 2H) ; 3,91 (t, J = 6,5 Hz, 1H) ; 4,32 (septuplet, J = 6 Hz, 1H). IR (film) cm⁻¹ : 2970, 2930, 1680, 1255, 1110, 845.

Z-Diméthyltertiobutylsilyloxy-1 isopropyloxy-1 heptène-1 6

Cet acétal de cétène a été obtenu selon la méthode 1 utilisée pour 2d. Point d'ébullition : 64-66°C/5.10⁻² mmHg. Rendement : 90%. L'examen du spectre de RMN dans le benzène deutérié (voir la préparation de 5) indique un rapport E:Z de 5:95.

RMN (CCl₄) δ ppm : 0,12 (s, 6H) ; 0,92 (s, 9H) ; 1,21 (d, J = 6 Hz, 6H) ; 0,58 à 1,58 (m, 9H) ; 1,58 à 2,22 (m, 2H) ; 3,27 (t, J = 6,5 Hz, 1H) ; 4,05 (septuplet, J = 6 Hz, 1H). IR (film) cm⁻¹ : 2960, 2860, 1680, 1470, 1375, 1255, 1225, 1120, 835, 780.

E-Cyclohexyl-2 diméthyltertiobutylsilyloxy-1 méthoxy-1 éthylène 7

Cet acétal de cétène a été préparé selon la méthode décrite pour 1d à partir du cyclohexylacétate de méthyle (80%). Point d'ébullition : 72°C/5.10⁻² mmHg. Le spectre de RMN indique la présence unique de l'isomère E.

RMN (CCl₄) δ ppm : 0,14 (s, 6H) ; 0,93 (s, 9H) ; 0,66 à 2,36 (m, 11H) ; 3,45 (s, 3H) ; 3,46 (d, J = 8 Hz, 1H). IR (film) cm⁻¹ : 2930, 2860, 1680, 1465, 1445, 1255, 1240, 1165, 1070, 905, 840.

Z-Cyclohexyl-2 diméthyltertiobutylsilyloxy-1 méthoxy-1 éthylène 8

Cet acétal de cétène a été obtenu selon la méthode 1 utilisée pour 2d. Point d'ébullition : 72°C/5.10⁻² mmHg. L'examen du spectre de RMN effectué dans le benzène deutérié indique un rapport E:Z de 28:72.

RMN (CCl₄) δ ppm : 0,11 (s, 6H) ; 0,93 (s, 9H) ; 0,66 à 2,36 (m, 11H) ; 3,20 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 3,40 (s, 3H). IR (film) cm⁻¹ : 2930, 2860, 1670, 1470, 1450, 1250, 1240, 1205, 980, 885, 780.

Stéréosélectivité. Formation des esters α,β-éthyléniques

Chlorocarbène

Toutes les cyclopropanations et réarrangements des adduits sont effectués selon le mode opératoire type décrit dans la publication précédente. Les rendements en esters isolés après chromatographie en phase liquide sur colonne de SiO₂ sont avec tous les acétals de cétènes étudiés supérieurs à 90%. La détermination du pourcentage des isomères E et Z

a été effectuée en phase vapeur à l'aide d'un chromatographe Intersmat IGC 120 ML dans lequel la détection des produits se fait à l'aide d'un catharomètre (colonne Carbowax 20M à 20% de 4m).

Le tableau I (voir la partie théorique) indique les proportions d'esters E et Z formés à partir des acétals la-ld et 2a-2f. Avec les autres acétals de cétènes étudiés les proportions sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Acétals de cétènes	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>2d</u>
Proportions E:Z des acétals de cétènes	83:17	5:95	100:0	28:72	0:100
Proportions E:Z des esters formés	72:28	41:59	85:15	54:46	32:68

Toutes les proportions d'esters indiquées sont reproductibles à 2% près.

Tous les esters formés ont déjà été décrits (voir la publication précédente).

Calcul de la stéréosélectivité

Compte tenu des hypothèses exposées dans la partie théorique nous appellerons x la proportion de chloroacétal de cyclopropanone, dont le chlore est anti par rapport à la chaîne alkyle, formé à partir de l'acétal de cétène E et y la proportion de son isomère syn. De la même façon nous appellerons t la proportion de chloroacétal de cyclopropanone dont le chlore est syn par rapport à la chaîne alkyle, formé à partir de l'acétal de cétène Z, et u la proportion de son isomère anti.

Dans le cas des mélanges d'acétals de cétènes ld, 2d par exemple à partir des valeurs rapportées dans le tableau I nous écrirons : $0,86x + 0,14u = 0,75$;
 $0,86y + 0,14t = 0,25$;
 $0,18x + 0,82u = 0,40$;
 $0,18y + 0,82t = 0,60$;

d'où nous trouvons $x = 0,82$; $y = 0,18$; $t = 0,69$; $u = 0,31$. L'ensemble des valeurs concernant les stéréosélectivités ainsi calculées sont indiquées dans le schéma 2 de la partie théorique.

Chlorométhylcarbène

Méthode 1 : Le chlorométhylcarbène a été engendré par réaction du $n\text{BuLi}$ sur le dichloro-1,1 éthane dans l'éther à -35°C , tel que nous l'avons déjà rapporté (voir la publication précédente).

Méthode 2 : Le chlorométhylcarbène a été engendré à 0°C selon le mode opératoire utilisé pour le chlorocarbène ($\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$, Cl_2CHCH_3 dans le pentane) (voir plus haut).

Dans les deux cas, les chloroacétals de cyclopropanones ont été réarrangés brut de réaction en esters α,β -éthyléniques α -méthylés et les produits purifiés et analysés comme nous l'avons indiqué pour les esters α,β -éthyléniques.

Le tableau 2 de la partie théorique indique les proportions d'esters 9E et 10Z formés à partir des acétals de cétènes la, ld et 2a, 2d. De même le schéma 3 rapporte les stéréosélectivités d'addition du chlorométhylcarbène calculées.

Chlorophénylcarbène

Le chlorophénylcarbène a été engendré par réaction du méthyllithium (solution 1,6M préparée à partir de CH_3Cl dans l'éther) sur le dichloro-1,1 toluène et additionnée aux acétals de cétènes à 0°C . Les chloroacétals de cyclopropanones ont ensuite été réarrangés dans le toluène dégazé sous argon en présence de phénothiazine (voir la publication précédente).

Le tableau 3 de la partie théorique indique les proportions d'esters 11E et 12Z formés à partir des acétals de cétènes la, ld et 2a, 2d.

S-E-Méthyl-3 méthoxy-1 diméthyltertiobutylsilyloxy-1 pentène-1 13

Cet acétal de cétène a été préparé selon le mode opératoire décrit pour lc à partir du S méthyl-3 pentanoate de méthyle (18). Point d'ébullition : $115^\circ\text{C}/10 \text{ mmHg}$. Rendement : 80%. L'examen du spectre de RMN dans le benzène deutérié indique un rapport E:Z de 92:8. RMN (CCl_4) δ ppm : 0,14 (s, 6H) ; 0,94 (s, 9H) ; 0,53 à 1,80 (m, 8H) ; 1,80 à 2,42 (m, 1H) ; 3,46 (s, 3H) ; 3,50 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H). IR (film) cm^{-1} : 2960, 2930, 2860, 1675, 1460, 1250, 1170, 1130, 1075, 835, 775.

Diméthyl-2,4 hexène-2 oate de méthyle 14

L'addition du chlorométhylcarbène, engendré selon la méthode 2 décrite précédemment permet d'isoler, après réarrangement dans le mélange méthanol-triéthylamine des chloroacétals de cyclopropanones intermédiaires, 85% du mélange des deux isomères de 14 (E:Z = 89:11). Ces esters ont déjà été décrits (18).

REFERENCES

- 1) A. Maerker, *Org. Reactions*, 14, 270 (1965) ; B.J. Walker et J.I.G. Cadogan, Ed., "Organic-Phosphorus Reagents in Organic Synthesis", Academic Press, New-York (1979).
- 2) W.S. Wadsworth, *Org. Reactions*, 25, 73 (1978).
- 3) W.C. Still et C. Gennari, *Tetrahedron Letters*, 24, 4405 (1983) et références citées.
- 4) G. Etemad-Moghadam et J. Seydel-Penne, *Tetrahedron*, sous presse.
- 5) G.L. Larson, F. Quiroz et J. Suarez, *Synth. Communication*, 13, 833 (1983) ; M. Larcheveque, A. Debal, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 877 (1981) ; I. Matsuda et Y. Izumi, *Tetrahedron Letters*, 22, 1805 (1981).
- 6) C. Rappe, *Org. Syntheses*, 53, 123 (1973).
- 7) G. Jones, *Org. Reactions*, 15, 204 (1967).
- 8) C. Ainworth, F. Chen et Y.N. Kuo, *J. Organometal. Chem.*, 46, 59 (1972).
- 9) R.E. Ireland, R.H. Mueller et A.K. Willard, *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 2868 (1976).
- 10) E. Yoshii, Y. Kobayashi, T. Koizumi et T. Oribe, *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 2769 (1974) ; I. Ojima, M. Kumagai et Y. Nagai, *J. Organometal. Chem.*, 111, 43 (1976).
- 11) G.L. Larson et L.M. Fuentes, *J. Amer. Chem. Soc.*, 103, 2418 (1981).
- 12) W.A. Kleschick, C.T. Buse et C.H. Heathcock, *ibid*, 99, 247 (1977) ; P. Fellman et J.E. Dubois, *Tetrahedron*, 34, 1349 (1978).
- 13) E.J. Corey, H. Cho, C. Rucker et D.H. Hua, *Tetrahedron Letters*, 22, 3455 (1981).
- 14) K.L. Williamson, C.A. Lanford et C.R. Nicholson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 762 (1964).
- 15) a) G.L. Closs et R.A. Moss, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 4042 (1964) ;
b) G.L. Closs et J.J. Coyle, *ibid*, 87, 4270 (1965).
- 16) Voir par exemple : a) C.B. Reese et A. Shaw, *ibid*, 92, 2566 (1970) ; C.H. De Puy, L.G. Schnack et J.M. Haussner, *ibid*, 88, 3343 (1966) ; D.B. Ledlie et W.H. Hearne, *Tetrahedron Letters*, 4837 (1969).
b) J.M. Conia et L. Blanco, *Nouv. J. chim.*, 7, 399 (1983).
- 17) K. Mori dans "The total synthesis of natural products", Vol. 4, p. 55, J. Apsimon Editeur, Wiley-Interscience, New York, 1981.
- 18) N. Slougui, G. Rousseau et J.M. Conia, *Synthesis*, 58 (1982).
- 19) E.J. Corey et A.W. Cross, *Tetrahedron Letters*, 25, 495 (1984) ; C.S. Wilcox et R.E. Babson, *ibid*, 25, 699 (1984).
- 20) G.M. Rubottom et R. Marreo, *Synth. Commun.*, 11, 503 (1981).
- 21) T.J. Barton et C.R. Tully, *J. Org. Chem.*, 43, 3649 (1978).