



Réaction Régiospécifique des Carbanions Stabilisés avec la 2-(Acétoxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one : Synthèse de Diénones Bicycliques

F. Rezgui et M. M. El Gaied*

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences de Tunis
Campus Universitaire, 1060 Tunis, Tunisie.

Abstract : Regiospecific replacement of acetoxy group in 2-(acetoxymethyl)-2-cyclohexenone **1** by stabilized carbanions, leads to $S_N 2$ type products **2a-g**, **5** and **6**. Bicyclic dienones **4** are prepared in "one pot" from the reaction of **2** with K_2CO_3 in refluxing absolute ethanol.

© 1997 Elsevier Science Ltd.

La réaction d'halogénures allyliques¹ et d'esters acryliques α -acétoxyalkylés² avec les composés 1,3-dicarbonylés en présence d'acide de Lewis ou de carbonate de potassium, a fait l'objet de nombreux travaux au cours des dernières années. Elle conduit aux produits de substitution $S_N 2$ ou $S_N 2'$ qui subissent, en milieu basique, une déacylation "in situ". En revanche, la réactivité des énones cycliques β' -fonctionnelles de type **1** vis-à-vis de tels composés, demeure encore, à notre connaissance, peu étudiée.³

Dans ce mémoire, nous présentons l'action régiospécifique de carbanions stabilisés sur la 2-(acétoxyméthyl)cyclohexénone **1**.⁴ Les produits **2** qui en résultent peuvent, sous certaines conditions, servir d'intermédiaires pour accéder aux diénones bicycliques **4**.

Réaction avec les composés 1,3-dicarbonylés

Des résultats préliminaires ont montré que l'acétate allylique **1** ne réagit pas avec ces carbanions, préparés par action d'un léger excès (1,2 équiv) de K_2CO_3 dans l'éthanol ou de NaH dans le THF, le méthanol ou le DMF. Cependant, le composé **1** réagit avec les 1,3-dicétones et les β -cétoesters en présence d'un équivalent de triéthylamine dans l'éthanol à reflux pour donner avec de bons rendements les produits de substitution **2a-f** (éq 1 et tableau 1) et la δ -dicétone **3g** (éq 1 et tableau 2). Cette dernière est obtenue, sans doute, par déacylation "in situ" du composé trifluorométhylé **2g**, non isolé.

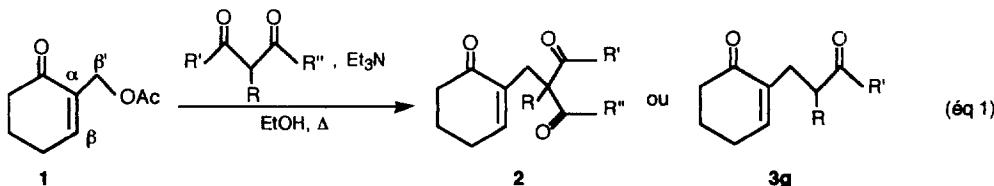


Tableau 1

2	a*	b	c	d	e	f	g	a**
R	H	CH ₃	H	H	H	H	H	
R'	CH ₃	CH ₃	Ph	Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R''	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ph	OCH ₃	OEt	CF ₃	CH ₃
Rdt (%)	42	68	70	73	60	63	Non isolé	21

* Nous avons obtenu **2a** + **2a'** (67:33). **2a'** est le produit de la bis-alkylation de l'acétylacétone.

Applications : préparation et cyclisation de δ-dicétones

Plusieurs exemples de la littérature illustrent les diverses méthodes de préparation de 1,5-dicétones ainsi que leurs intérêts en synthèse.⁵ Toutefois, les 2-(3-oxoalkyl)cyclohexénones **3a-g** ne sont pas actuellement bien représentées. Pour notre part, nous avons préparé et isolé la δ-dicétone **3(c ou d)** par déacylation des énones **2(c,d)** en présence de carbonate de potassium dans l'éthanol à reflux (éq 2 et tableau 2).

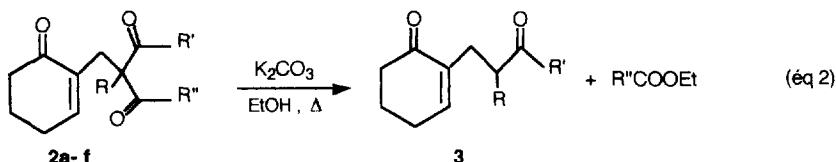


Tableau 2

3	a	b	c	d	e	f	g
R	H	CH ₃	H	H	H	H	H
R'	CH ₃	CH ₃	Ph	Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Rdt (%)	Non isolé	Non isolé	57	65	Non isolé	Non isolé	54

Par contre, dans ces conditions, les dicétones méthylées **3(a ou e ou f)** et **3b** (éq 2) n'ont pas été isolées et cyclisent pour conduire, via une annélation de Robinson,⁶ respectivement, aux diénones bicycliques **4(a ou e ou f)**⁷ et **4b**⁸ (éq 3 et tableau 3). Dans ces mêmes conditions, le composé **3g**, isolé par ailleurs (éq 1), conduit également au composé **4g** (éq 3 et tableau 3).

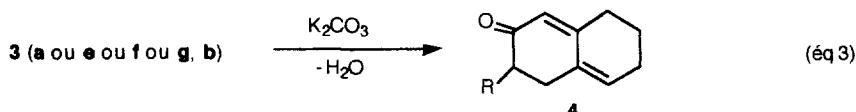


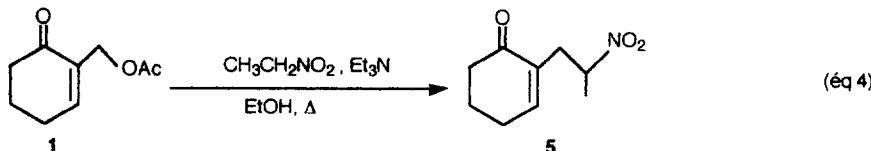
Tableau 3

4	a	b	e	f	g
R	H	CH ₃	H	H	H
Rdt (%)	41	55	49	43	67

Réaction avec le nitroéthane

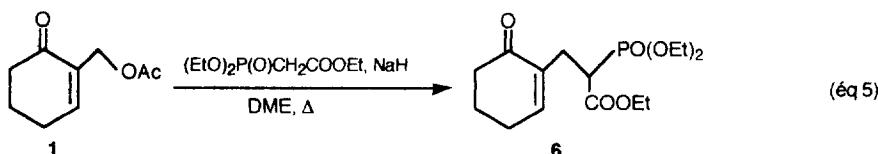
Les carbanions qui dérivent de nitroalcanes α-hydrogénés, présentent un grand intérêt en synthèse. Ils sont essentiellement utilisés dans la condensation de Knovenagel,⁹ dans les réactions de substitution

nucléophile^{3, 2a} et dans les additions conjuguées ouvrant, depuis quelques années, de nouvelles voies d'accès à des prostaglandines.¹⁰ Dans ce travail, la substitution régiospécifique du groupement acétoxyle de l'ester allylique **1** par le nitroéthane dans la triéthylamine au reflux de l'éthanol, fournit la nitroénone **5** (éq 4) avec un rendement de 58 % .



Réaction avec le phosphonoacétate d'éthyle

De nombreux travaux antérieurs ont montré que les carbanions dérivés d'un phosphonate en milieu basique, sont des intermédiaires utiles en synthèse. Ils ont été mis à profit essentiellement dans la réaction de Wittig-Horner.¹¹ Dans ce mémoire, nous avons constaté que l'énone **1** ne réagit pas avec le phosphonoacétate d'éthyle dans la triéthylamine. Cependant, l'utilisation d'une base forte telle que l'hydrure de sodium dans le 1,2-diméthoxyéthane(DME) à reflux, conduit au composé **6** (éq 5) avec un rendement de 70 %.



Nous avons décrit dans de ce travail la substitution régiospécifique du groupement acétoxyle de l'ester **1** par les carbanions stabilisés. Les produits obtenus de type **2** sont des précurseurs de δ-dicétones **3** et de diénones bicycliques **4**. Le phosphonate **6** constitue également un intermédiaire prometteur en synthèse pouvant ouvrir une voie d'accès, via une réaction de Wittig-Horner, à des penta-1,4-diènes, systèmes utiles dans la préparation de produits naturels.¹²

PARTIE EXPERIMENTALE

L'avancement et la fin des réactions chimiques de l'énone **1** avec les divers nucléophiles sont contrôlés par chromatographie sur couche mince de silice Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ (éluant : éther - éther de pétrole(EP) 1:1). Tous les composés sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice (70-230 mesh ASTM); leurs structures sont identifiées par IR sur un appareil Perkin-Elmer FT PARAGON 1000 PC et RMN ¹H sur un appareil Jeol-CHL 60 ou sur un appareil Brucker AC 300. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane et les constantes de couplage J sont données en Hz. Les notations suivantes sont utilisées : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quaduplet) et m (multiplet).

Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil Hewlett-Packard (70 eV) . Les microanalyses sont effectuées par le centre régional de microanalyse à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6).

Préparation de la 2-(acétoxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one **1**

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant surmonté d'une garde desséchante, on introduit à 0 °C, 6,3 g (50 mmol) de 2-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one¹³, 10,2 g(100 mmol) d'anhydride acétique dans 10,1 g (100 mmol) de triéthylamine anhydre et 0,12 g (1 mmol) de 4-(diméthylamino)pyridine (4-DMAP). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 mn à 0 °C. L'avancement et la fin de la réaction sont contrôlés par chromatographie sur couche mince de silice (éluant = éther - chlorure de méthylène 1:1). Les produits de la réaction sont révélés à l'aide d'une lampe UV.

On ajoute une solution d'acide chlorhydrique 1,5N puis on extrait plusieurs fois avec le chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis avec une solution de chlorure de sodium. Après les traitements habituels, le résidu obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : éther - chlorure de méthylène 1:1).

Rdt : 81 %; IR (CHCl_3) : 1740; 1680 cm^{-1} ; RMN ^1H (60 MHz, CCl_4) : 6,82 (t, $J = 4$, 1H); 4,53 (s, 2H); 2,5-2,16 (m, 4H), 2,16-1,76 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) : 197,6; 170,4; 148,4; 134,5; 61,2; 38,2; 25,8; 22,8; 20,7.

Préparation des composés 2a-f, 3g et 5

Dans un ballon à col rodé équipé d'un réfrigérant et d'une garde desséchante, on introduit 15 mL d'éthanol absolu, 4,5 mmol d'énone 1 (0,76 g), 4,5 mmol de composés 1,3-dicarbonylés ou de nitroéthane et 4,5 mmol (0,45 g) de triéthylamine anhydre puis on chauffe, au reflux de l'éthanol, le mélange réactionnel sous agitation. Après évaporation de l'éthanol, on ajoute 20 mL de dichlorométhane, on neutralise avec une solution d'acide chlorhydrique 2N et on lave successivement avec une solution de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage de la phase organique, on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Les proportions d'éther, d'éther de pétrole(EP) et de dichlorométhane utilisés pour purifier les composés 2a-f, 3g et 5 sont groupés dans le tableau suivant:

Composés	2a	2b	2c	2d	2e	2f	3g	5
Éluants	$\text{Et}_2\text{O-EP}$	$\text{Et}_2\text{O-EP}$	$\text{Et}_2\text{O-EP}$	$\text{Et}_2\text{O-CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{Et}_2\text{O-EP}$	$\text{Et}_2\text{O-EP}$	$\text{Et}_2\text{O-EP}$	$\text{Et}_2\text{O-EP}$
Proportions	1:4 puis 3:1	1:4 puis 3:1	1:4 puis 1:1	1:3 puis 1:1	1:4 puis 1:2	1:2 puis 2:1	1:3 puis 1:1	1:4 puis 1:1
Enone 2a (30%) et sa forme énolique (70%): IR (CHCl_3) : 3500; 1725; 1700; 1670 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 10,33 (s, 1H); 6,85 (t, $J = 4$, 1H); 6,59-6,56 (m, 1H); 3,96 (t, $J = 7$, 1H); 3,17 (AB, $J = 2$, 2H); 2,68 (d, $J = 7$, 2H); 2,51-2,33 (m, 8H); 2,19 (s, 6H); 2,03 (s, 6H); 2,06-1,95 (m, 4H); RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) : 203,6; 199,1; 198,9; 191,6; 148,5; 144,4; 136,6; 135,7; 105,8; 66,1; 38,2; 38,1; 29,4; 28,5; 26,2; 25,8; 25,7; 22,7; 22,6; anal calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C 69,30; H 7,69; tr C 69,37; H 7,73.								
Enone 2b	IR (CHCl_3) : 1714; 1696; 1670 cm^{-1} ; RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : 6,80 (t, 1H, $J = 4$); 2,80 (s, 2H); 2,50-1,83 (m, 6H); 2,13 (s, 6H); 1,20 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) : 206,8; 198,8; 149,7; 135,0; 66,0; 37,9; 32,3; 26,7; 26,1; 22,6; 18,0; anal calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C 70,27; H 8,11; tr C 70,22; H 8,18.							
Enone 2c	IR (CHCl_3) : 1720, 1680 cm^{-1} ; RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : 8,13-7,80 (m, 2H); 7,67-7,33 (m, 3H); 6,83 (t, 1H, $J = 4$); 4,86 (t, 1H, $J = 6$); 2,8 (d, 2H, $J = 6$); 2,50-1,67 (m, 6H); 2,13 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) : 202,9; 199,2; 196,5; 149,1; 136,2; 135,5; 133,2; 128,6; 128,5; 59,9; 38,0; 29,9; 28,8; 25,7; 22,4.							
Enone 2d	F = 118-120 °C; IR (CHCl_3) : 1690; 1660; 1600; 1440 cm^{-1} ; RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : 8,2-7,9 (m, 4H); 7,67-7,16 (m, 6H); 6,93 (t, 1H, $J = 4$); 5,70 (t, 1H, $J = 7$); 2,92 (d, 2H, $J = 7$); 2,50-1,50 (m, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) : 200,3; 196,0; 150,9; 135,9; 135,7; 133,4; 128,9; 128,9; 54,1; 38,4; 31,2; 26,0; 22,60; anal calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C 79,52; H 6,02; tr C 79,50; H 6,00.							
Enone 2e	IR (CHCl_3): 1742; 1714; 1667 cm^{-1} ; RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3): 6,87 (t, 1H, $J = 4$); 3,77 (t, $J = 6$, 1H); 3,70 (s, 3H); 2,80-2,30 (m, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,16-1,87 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) : 202,0; 198,5; 169,2; 148,2; 135,3; 57,5; 51,8; 37,8; 28,9; 28,5; 25,6; 22,4; anal calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 64,29; H 7,14; tr C 64,23; H 7,16.							
Enone 2f	IR (CHCl_3) : 1740; 1710; 1660 cm^{-1} ; RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : 6,84 (t, $J = 4$, 1H); 4,16 (q, $J = 6$, 2H); 3,77 (t, $J = 6$, 1H); 2,69 (d, $J = 6$, 2H); 2,44-2,32 (m, 4H); 2,23 (s, 3H); 2,01-1,95 (m, 2H); 1,2 (t, $J =$							

6, 3H); RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) : 202,6; 199,1; 169,3; 148,6; 135,9; 61,2; 58,2; 38,4; 29,31; 29,0; 26,1; 22,9; 14,1.

Dicétone 3g IR (CHCl₃) : 1713; 1667 cm⁻¹; RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 6,80 (t, J = 4; 1H); 2,67-2,30 (m, 8H); 2,10 (s, 3H); 2,20-2,02 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) : 208,0; 199,1; 146,3; 137,8; 42,1; 38,0; 29,5; 25,6; 24,0; 22,6.

Enone nitrée 5 IR (CHCl₃) : 1670; 1550 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 6,81 (t, J = 4, 1H); 4,82-4,75 (m, 1H); 2,79-2,55 (m, 2H); 2,46-2,34 (m, 4H); 2,02-1,94 (m, 2H); 1,52 (d, J = 7; 3H); RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) : 198,3; 149,0; 133,9; 82,2; 37,8; 35,9; 25,7; 22,4; 18,8; SM : 55 (55,61); 67 (63,59); 79 (57,57); 108 (24,58); 136 (100); 137 (84,32); 184 (M⁺ + 1, 3,71).

Préparation des composés 3c et 4 (a,b)

Dans un ballon à col rodé équipé d'un réfrigérant et d'une garde desséchante, on introduit 15 mL d'éthanol absolu, 4,5 mmol de composés 2a-f et 5 mmol (0,88 g) de carbonate de potassium anhydre. Le mélange réactionnel, sous agitation, est porté au reflux de l'éthanol. La fin de la réaction est contrôlée par CCM de silice (Et₂O-EP 1:1). Après filtration et évaporation du solvant, on dilue avec l'éther et on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche et on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant = Et₂O-EP 1:4).

Diénone 4 a IR (CHCl₃) : 1659; 1630; 1589 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 6,10-5,93 (m, 1H); 5,75 (s, 1H); 2,65 (t, 2H, J = 7); 2,50-2,45 (m, 4H); 2,29-2,27 (m, 2H); 1,85-1,76 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) : 199,3; 155,9; 131,8; 131,7; 123,1; 37,3; 30,8; 29,4; 25,8; 22,0; SM: 51 (20,68); 65 (19,98); 77 (22,19); 91 (100); 105 (37,48); 120 (43,19); 133 (11,88); 148 (M⁺, 69,53).

Diénone 4 b IR (CHCl₃) : 1659; 1630; 1591 cm⁻¹; RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 6,17-5,90 (m, 1H); 5,67 (s, 1H); 2,77-2,10 (m, 7H); 2,01-1,54 (m, 2H), 1,23-1,04 (m, 3H); RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) : 202,0; 155,0; 131,8; 131,7; 122,2; 41,0; 37,6; 30,4; 25,7; 22,0; 15,4; SM: 91 (53,1); 105 (22,1); 119 (50,8); 134 (73,7); 147 (21,5); 162 (M⁺, 100); anal calc pour C₁₁H₁₄O : C 81,48; H 8,64; tr C 81,39; H 8,61.

Composé 3c IR (CHCl₃) : 1667; 1597; 1580; 1448 cm⁻¹; RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 8,01-7,80 (m, 2H); 7,6-7,33 (m, 3H); 6,80 (t, 1H, J = 4); 3,33-3,00 (m, 2H); 2,80-1,80 (m, 8H). RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) : 199,4; 199,2; 146,7; 138,1; 136,5; 132,7; 128,2; 127,5; 38,2; 37,3; 25,7; 25,1; 22,7; SM : 77 (63); 105 (100); 123 (25); 228 (M⁺, 20).

Préparation du phosphonate 6

Dans un ballon tricolé équipé d'un réfrigérant, d'une garde desséchante et d'une ampoule isobare, on introduit, sous azote, 30 mL de DME anhydre et 0,36 g de NaH (15 mmol) puis on ajoute goutte à goutte à 0°C, 2,35 g de phosphonoacétate d'éthyle (10,5 mmol) dans 15 mL de DME anhydre. Après 30 mn d'agitation à la température ambiante, on ajoute, à 0 °C, goutte à goutte 1,68 g (10 mmol) d'enone 1 dans 10 mL de DME anhydre puis on porte le mélange réactionnel au reflux du DME. A la fin de la réaction, on hydrolyse à 0 °C avec 30 mL d'eau et on extrait avec 3 x 30 mL de dichlorométhane. Après séchage de la phase organique, on purifie sur colonne de silice (éluant = Et₂O-éther de pétrole 4 : 1 puis Et₂O-CH₂Cl₂ 2 : 1).

Phosphonate 6 Rdt : 70 % ; IR (CHCl₃) : 1720; 1660 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 6,80 (t, 1H, J = 4); 4,43-3,90 (m, 6H); 3,63-3,00 (m, 1H); 2,93-2,67 (m, 2H); 2,60-1,77 (m, 6H); 1,13 (t, J = 7, 6H); 1,04 (t, J = 7, 3H); RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃): 198,3; 168,3; 147,7; 135,6; 65,81; 62,3; 60,8; 44,7; 42,7; 37,9; 27,8; 25,6; 22,4; 15,9; 13,8; SM : 111 (20,87); 123 (26,23); 149 (100); 197 (22,40); 224 (30,60); 259 (24); 287 (29,73); 332 (M⁺, 40,44).

Remerciements : Nous remercions la DGRST (Tunisie) pour son appui financier ainsi que M. Baklouti et M. M. Abdelkefi (Faculté des Sciences de Tunis) pour l'enregistrement des spectres de RMN et de masse.

Références

1. a) Koschinsky, R.; Köhli, T.-P.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5641 et références citées.
b) Boatman, S.; Hauser C. R. *Org. Syntheses Coll. Vol. V*, 767.
2. a) Bauchat, P.; Le Rouillé, E.; Foucaud, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 128, 267. b) Beltaief, I.; Amri, H. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2003. c) Basavaiah, D. ; Dharmarao, P. ; Suguna Hyma, R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001.
3. a) Tamura, R.; Katayama, H.; Watable, K.; Suzuki, H. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7557.
b) Tamura, R.; Yamawaki, K.; Azuma, N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5743.
4. Takao, I.; Kunimoto, K.; Masanobu, S.; Kiyohino, N.; Takemitsu, N. *Chem. Abstr.* **1987**, 106, 49660m.
5. a) Negishi, E.; Luo, F.-T.; Pecora, A. J.; Silveira, A., Jr. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2427.
b) Kiyooka, S.; Yamashita, T.; Tashiro, J.; Takano, K.; Uchio, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5629.
6. Kenan, W. R., Jr. *Synthesis* **1976**, 777.
7. a) Klix, R. C.; Bach, R. D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 580. b) Doering, W. von E.; Birladeanu, L.; Cheng, X. ; Kitagawa, T.; Sarma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4558.
8. Colonge, J.; Brison, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 98.
9. Heinzelman, R. V. *Org. Syntheses Coll. Vol. 4*, 573.
10. a) Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P.; Simoni, D.; Zanirato, V. *Tetrahedron* **1987**, 43, 4669. b) Rosini G.; Marotta, E.; Ballini, R.; Petrini, M. *Synthesis* **1986**, 237. c) Anderson, D. A.; Hwu , J. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 511.
11. Khazarian, J.; Geribaldi, S.; Ferrero, L.; Rouillard, M.; Azzaro, M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1817 et références citées. b) Villieras, J. ; Rambaud, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 53.
c) Villieras, J.; Rambaud, M. *Synthesis* **1983**, 300. d) Rathke, M. W.; Nowak, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2624.
12. Majetich, G.; Leigh, A. J., Condon, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 605.
13. Smith, A. B., III; Dorsey, B. D.; Ohba, M.; Lupo, A. T., Jr.; Malamas, M. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4314.

(Received in Belgium 8 April 1997; accepted 3 September 1997)