

Synthèses stéréosélectives des γ -lactones bicycliques condensées

P. Canonne* et M. Akssira

Département de chimie, Université Laval, Québec
Canada G1K 7P4

(Received in France 1 March 1985)

Abstract - A highly stereoselective synthesis of *trans/trans* and *cis/trans* bicyclic γ -lactones is described using bicyclic dicarboxylic anhydrides.

Résumé - Les anhydrides bicycliques condensés en présence des alkylmagnésiens secondaires conduisent stéréosélectivement aux lactones *trans/trans* et *cis/trans*.

L'examen de la littérature a montré que peu de travaux ont été consacrés à l'étude des réactions des organomagnésiens secondaires avec les anhydrides cycliques ou lactones et qu'ils ont été limités à l'étude des phtalides et de l'anhydride phtalique et ses dérivés hydrogénés.¹

Il nous a donc semblé intéressant d'entreprendre une étude systématique de l'action des bromures d'isopropyl- et de cyclopentylmagnésium qui par leurs particularités structurales favoriseraient soit la réaction de réduction² soit celle d'énolisation³ sur les composés intermédiaires ou encore la non-addition afin d'obtenir des lactones alkylées et des cétoacides. Ces derniers, par réduction, donneraient les γ -lactones correspondantes qui peuvent avoir la stéréochimie initiale de l'anhydride bicyclique sans avoir subi une modification par énolisation de leur squelette.

La synthèse des γ -lactones⁴ et des γ -lactones mono-alkylées⁵ est toujours de grande actualité. Pour cela, nous sommes fortement intéressés à l'élaboration des nouvelles méthodologies stéréosélectives à partir des anhydrides qui se sont avérés être de bons précurseurs de spirolactones et des lactones gemdialkylées.⁶

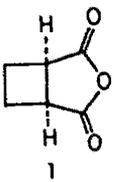
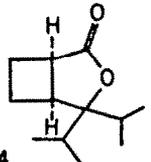
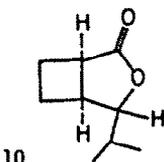
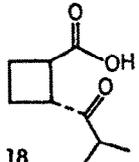
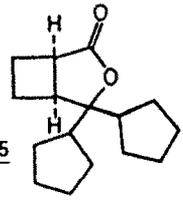
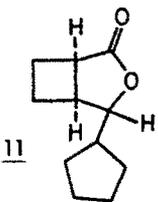
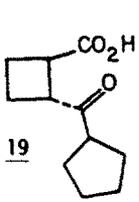
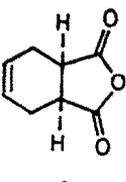
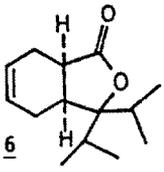
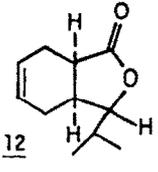
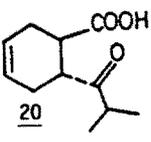
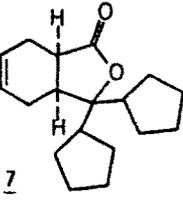
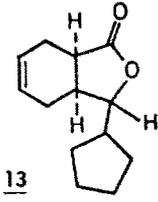
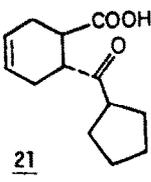
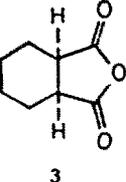
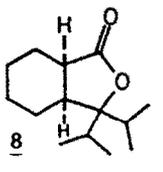
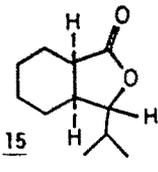
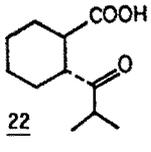
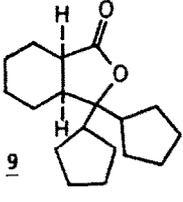
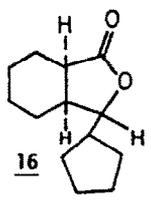
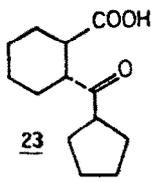
Dans ce but, nous retenons encore comme substrats les anhydrides bicycliques condensés et plus particulièrement les anhydrides *cis* cyclobutanedicarboxylique-1,2 1, cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 2, et *cis* cyclohexanedicarboxylique-1,2 3.

Ces composés, en présence du cyclopentylmagnésium, donneraient en une seule étape les lactones mono-alkylées correspondantes avec des rendements qui dépendraient surtout de l'encombrement stérique de l'anhydride. La réaction de diaddition serait de toute façon largement défavorisée à cause des importantes interactions que présentent les groupes alkyles secondaires entre atomes non liés lors de l'approche de l'organomagnésien.

Plus particulièrement, nous supposons que la première attaque sur l'anhydride conduirait au céto-carboxylate lequel à son tour donnerait soit par une réaction de réduction la lactone alkylée soit par une réaction d'énolisation le cétoacide, selon le schéma 1.

Nous avons préparé les organomagnésiens dans l'éther diéthylique et nous avons solubilisé les anhydrides dans le THF. L'addition a été effectuée à la température ambiante en utilisant un excès de réactif de Grignard. Les mélanges réactionnels restent non-homogènes dans tous les essais même après une agitation prolongée. Après hydrolyse à l'acide chlorhydrique, les produits sont isolés avec des bons à très bons rendements, après chromatographie sur colonne (tableau 1). Les lactones disubstituées ne sont obtenues qu'avec l'anhydride 1, en quantité appréciable, ce qui porte à

Tableau 1. Réactions des bromures d'isopropylmagnésium et de cyclopentylmagnésium sur les anhydrides bicycliques condensés

Anhydride	Rdt (%)	Lactone Dialkylée	Ratio (%)	Lactone Alkylée	Ratio (%)	Cétoacide	Ratio (%)
	98		41		2		57
<u>1</u>	93		46		26		28
	95*		2		26		72
<u>2</u>	98		2		49		31
	95**		2		26		72
<u>3</u>	96		2		50		27

* Incluant la lactone 14 (18%); ** Incluant la lactone 17 (21%)

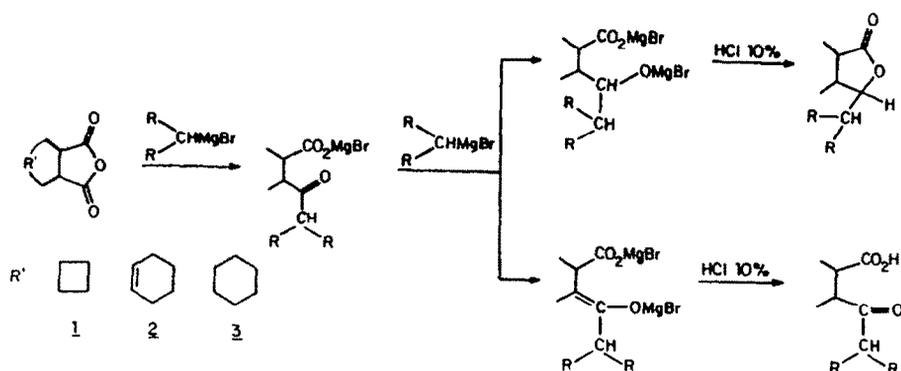


Schéma 1

croire que les spirolactones et les lactones dialkylées seront facilement accessibles à partir de cet anhydride qui n'a pas encore été utilisé jusqu'à présent, pour la synthèse de tels composés non encore décrits.

L'examen de ce tableau montre aussi une différence appréciable entre les deux organomagnésiens dans les réactions compétitives. Le bromure de cyclopentylmagnésium favorise la réaction de réduction alors que le bromure d'isopropylmagnésium favorise celle d'enolisation. En outre, avec les anhydrides 2 et 3 nous isolons également les produits de réduction à savoir les lactones 14 (18%) et 17 (20%). Nous supposons donc que le bromure de cyclopentylmagnésium réagit avec les deux anhydrides condensés encombrés 2 et 3 selon un processus d'addition et un processus de réduction pour donner les intermédiaires oxocarboxylates I et II. L'intermédiaire I subit surtout une réaction de réduction et d'enolisation alors que l'intermédiaire II sous sa forme cyclique ou ouverte par réduction conduit à la formation des lactones non-alkylées⁷ et par addition fournit les lactones monoalkylées (schéma 2).

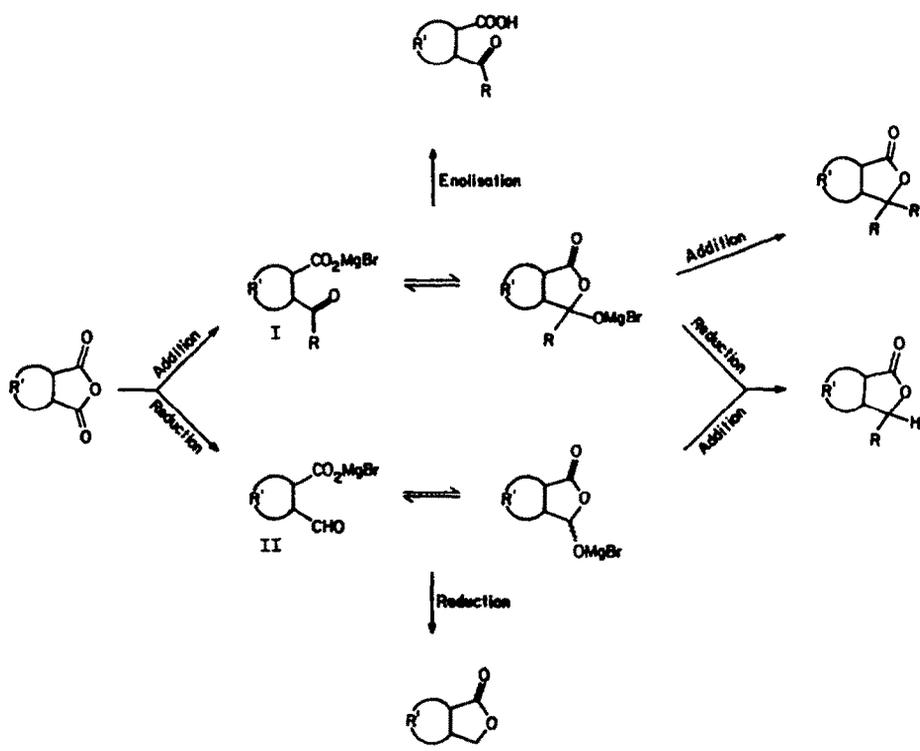
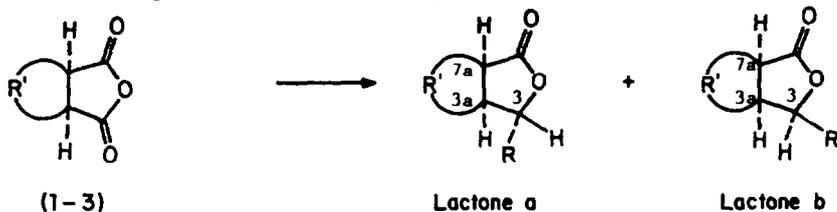


Schéma 2

Par ailleurs, ces réactions sont hautement stéréosélectives et permettent l'obtention des lactones *trans* (3, 3a) sans toucher la jonction du cycle. Il semble que la stéréosélectivité ne dépend que très peu de la structure de l'anhydride et de l'organomagnésien. L'isomère *trans* est nettement majoritaire dans tous les cas. Les deux lactones diastéréomères sont facilement séparées par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle: éther de pétrole 5:95. Dans le tableau 2, nous rapportons les caractéristiques de lactones bicycliques condensés diastéréoisomères et plus particulièrement les déplacements chimiques de H-3 et les constantes de couplage de H-3, H-3a.

Enfin, les résultats obtenus nous permettent de postuler que quelle que soit la structure de l'intermédiaire I ou II l'obtention des lactones monoalkylées est stéréosélective. L'approche de l'organomagnésien, qu'il s'agisse d'une réaction d'addition (figure A) ou d'une réaction de réduction (figure B), se fait du côté où les interactions entre groupements non liés sont fortement minimisées et par conséquent conduit à la même lactone où le groupe alkyle se trouve du côté le moins encombré (schéma 3).

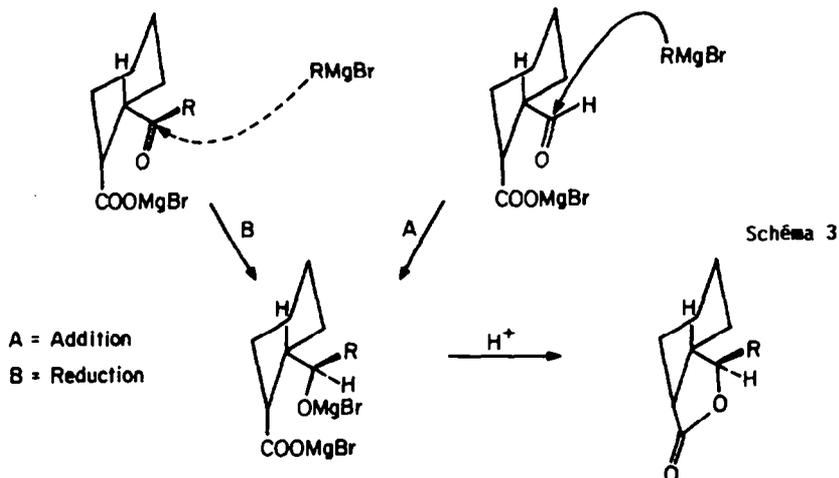
Tableau 2. Caractéristiques des γ -lactones bicycliques diastéréoisomères (a: *trans* 3, 3a; b: *cis* 3, 3a)



R'	R	Lactone a	Ratio (%)	H-3	J _{3-3a}	Lactone b	Ratio (%)	H-3	J _{3-3a}
	(CH ₂) ₄ CH ^{**} -	<u>11a</u>	66,6	4,20	2	<u>11b</u>	33,4	4,18	6
	i-C ₃ H ₇ ^{***} -	<u>12a</u>	82	3,75	2,5	<u>12b</u>	18	3,82	4,5
	(CH ₂) ₄ CH ^{**} -	<u>13a</u>	87,5	3,95	2	<u>13b</u>	12,5	4,08	4,5
	i-C ₃ H ₇ ^{***} -	<u>15a</u>	82	3,66	2	<u>15b</u>	18	3,78	4,5
	(CH ₂) ₄ CH ^{**} -	<u>16a</u>	83,4	3,78	2	<u>16b</u>	16,6	3,88	4,5

**Les spectres ont été enregistrés dans CDCl₃ (50 mg de composé dans 0,5 mL); δ : en ppm, J: en Hz.

** Les pourcentages de ces lactones sont donnés en produits isolés. *** Les pourcentages de ces lactones sont évalués par RMN ¹H en se basant sur le proton H-3.



Les arguments sur la stéréochimie de la réaction sont supportés par l'obtention des lactones alkylées à partir du lactol 24. Ce dernier se forme par réduction de l'anhydride 3 à l'aide du tritertibutoxyaluminiumhydruure de lithium à -30°C dans le THF anhydre⁸. Ses réactions ultérieures avec le bromure de n-butyle et le bromure de phénylmagnésium fournissent respectivement les lactones 25 et 26 avec des très bons rendements (schéma 4). Cette transformation est également stéréosélective et conduit principalement à l'obtention de la lactone stéréoisomère *trans*. L'isomère *cis* semble se former en très faibles quantités et il a été difficile à l'isoler. La présente méthode de synthèse des γ -lactones⁹ est souple, générale et peu coûteuse car elle met en jeu des substrats et réactifs peu élaborés et permet d'introduire une grande variété de groupes alkyles ou aryles sur les lactols contrairement aux anhydrides.

Une stéréosélectivité très marquée a été également observée dans le cas de l'obtention des cétoacides par la réaction d'énolisation. La formation de l'isomère *trans* a été favorisée par rapport à celle de l'isomère *cis* quelle que soit la structure des groupes alkyles secondaires. Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que l'abstraction du proton en α du carbonyle sur le cycle est plus facile que celle du proton en α du carbonyle sur le groupe alkyle secondaire et par suite que seule la structure énolique III est présente dans le mélange réactionnel (schéma 5). Ces résultats sont en accord avec les travaux précédemment rapportés sur l'énolisation des esters.¹⁰

D'autre part, la protonation lors de l'hydrolyse conduit préférentiellement à l'isomère *trans* comme il fallait s'y attendre¹¹ car l'introduction du proton par la face équatoriale est privilégiée.

Les cétoacides facilement préparés en une seule étape peuvent être réduits en lactones monoalkylées et fournir sélectivement un autre type de lactones¹² de stéréochimie *trans/trans* qui implique à la fois la jonction du cycle (3a, 7a) et le carbone lactonique en position 3.

Un exemple d'une telle transformation hautement stéréosélective est représenté dans le schéma 6. Le cétoacide 22 est réduit en présence du borohydruure de sodium et fournit le mélange des lactones diastéréomères 27a *trans trans* et 27b *trans cis*. Cette dernière est nettement minoritaire.

Nous rapportons ainsi deux voies de synthèses stéréosélectives des γ -lactones diastéréomères basées sur l'utilisation des anhydrides bicycliques condensées dans les réactions de Grignard.

La première voie conduit à l'obtention des γ -lactones *cis* (3a, 7a), *trans* (3, 3a) soit directement par l'action des organomagnésiens secondaires soit indirectement via le lactol intermédiaire. La deuxième voie fournit les γ -lactones *trans* (3a, 7a), *trans* (3, 3a) en deux étapes après réduction des cétoacides résultant de l'action des organomagnésiens sur l'anhydride 3.

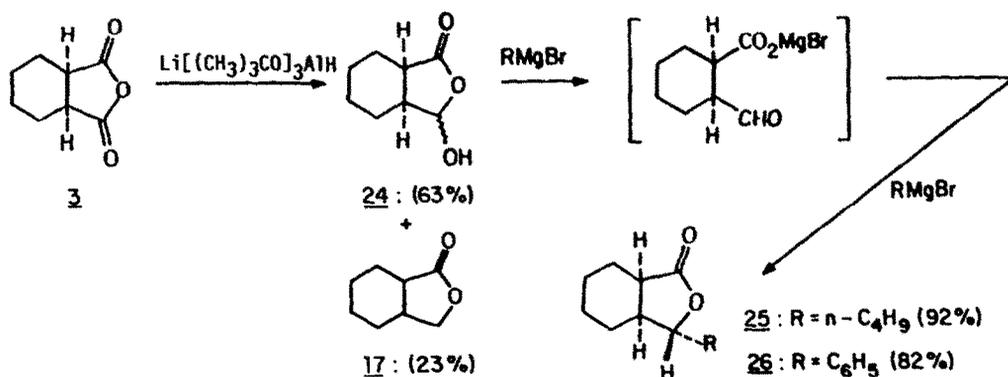
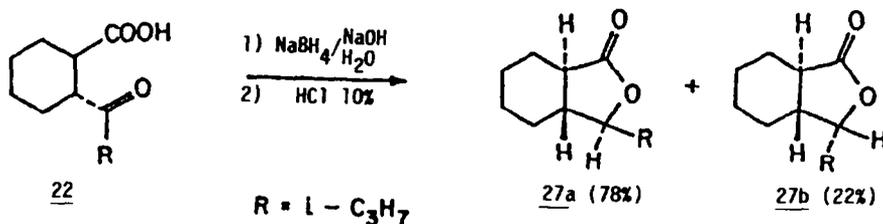
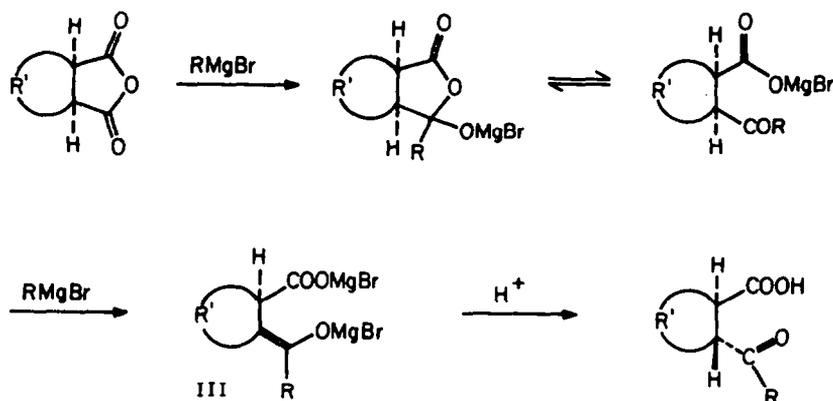


Schéma 4



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Beckman IR-4250 (sous forme de film pour les liquides et en dispersion dans CCl_4 ou $CHCl_3$ pour les solides). Les spectres RMN 1H ont été enregistrés avec un appareil Bruker HX-90. Le TMS a été utilisé comme référence interne et $CDCl_3$ comme solvant. Les spectres RMN ^{13}C ont été déterminés sur un appareil Bruker WP-80 (20.1 MHz) en solution (0,75 mol/L) dans $CDCl_3$, en utilisant TMS comme référence interne. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre Hewlett-Packard 5992 (GS/MS system). Les analyses chromatographiques sur couches minces ont été réalisées sur des plaques de gel de silice 60F 250 (0.25). Les séparations chromatographiques sur colonnes sous pression "flash" ont été effectuées sur gel de silice (Woelm 32-63).

Matériel de départ

Le tétrahydrofurane et l'éther ont été distillés sur $LiAlH_4$, dans des récepteurs préalablement séchés à l'étuve, et ont été gardés sur sodium. Les organomagnésiens ont été préparés à partir de bromures d'alkyles fraîchement distillés. Les tournures de magnésium sont celles de marque Fischer M-11. Les anhydrides 1, 2 et 3 sont commercialement accessibles chez Aldrich.

Réaction des organomagnésiens avec les anhydrides bicycliques condensés 1, 2 et 3: méthode générale.

A une solution magnésienne de trois équivalents molaires dans ~ 30 mL d'éther anhydre, sous un courant d'azote et agitation, on ajoute à la température ambiante une solution d'un équivalent molaire d'anhydride dissous dans 20 mL de THF anhydre, puis la réaction se poursuit durant deux heures à la même température. On effectue l'hydrolyse avec une solution de HCl 10% puis on laisse réchauffer le milieu réactionnel pour atteindre la température ambiante afin de faciliter la formation des γ -lactones. On évapore le THF, on extrait à l'éther (3x35 mL), les lactones et les cétoacides. Les cétoacides sont séparés des lactones par un lavage avec une solution de carbonate

de sodium 10% (2x25 mL), suivit d'acidification par HCl concentré à 0°C et extraction au dichlorométhane (4x25 mL). Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, ces cétoacides sont purifiés soit par chromatographie soit par recristallisation. La phase étherée est lavée par une solution de NaCl saturés, séchée sur MgSO₄ et concentrée pour donner un mélange des lactones gem-disubstituées et monosubstituées, que l'on sépare par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Réaction du bromure d'isopropylmagnésium avec l'anhydride cyclobutane dicarboxylique-1,2 1.

A une solution de 23,78 mmole de bromure d'isopropylmagnésium dans 25 mL d'éther anhydre, sous atmosphère inerte et agitation, on ajoute à la température ambiante une solution de 1g (7,93 mmole) d'anhydride 1 dissous dans 20 mL de THF anhydre puis la réaction se poursuit durant deux heures à la même température. Après traitement habituel selon la méthode générale, on obtient le cétoacide 18 par traitement avec Na₂CO₃ à 10%. Rdt: (56%), 0,76 g.

Les lactones formées dans le mélange sont séparées par chromatographie de gel de silice. La lactone gem-disubstituée 4 est nettement majoritaire, 0,63 g (RDT = 40%). La lactone 10 n'a été observée qu'à l'état de traces 25 mg (RDT = 2%).

Diisopropyl-4,4 oxa-3 bicyclo[3.2.0]heptanone-2 4.

Eb₀₆ = 80°C; IR: ν_{max} (film) 1775 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 0,93 (12 H, m, CH₃), 2,23 (6H, m, H-6, H-7 et CH(CH₃)₂), 3,00 (2H, m, H-1 et H-5); S.M. m/e: 196 (M⁺, 2%), 153 (100%); Analyse C₁₂H₂₀O₂: Calc. %: C, 73,42; H, 10,27; tr.: C, 73,58, H, 10,40.

Acide (méthyl-2 oxo-1 propyl)-2 cyclobutane carboxylique trans 18.

Eb₀₃ = 115°C; IR: ν_{max} (film) 1705 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,08 (6H, d, J = 7,5 Hz, CH₃), 2,03-2,33 (4H, m, H-3 et H-4), 2,62 (1H, h, J = 7,5 Hz, CH(CH₃)₂), 3-3,60 (2H, m, H-1 et H-2), 10,05 (1H, acide); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 213,51, 179,50, 45,65, 40,70, 39,14, 22,09, 21,43 et 18,87; S.M. m/e: 171 (M⁺+1, 1%), 170 (M⁺, 8%), 152 (9%), 127 (100%), 99 (95%); Analyse C₉H₁₉O₃: Calc. %: C, 63,50; H 8,29; tr.: C, 63,31; H 8,20.

Réaction du bromure de cyclopentylmagnésium avec l'anhydride cyclobutanedicarboxylique-1,2 1.

A une solution de 28,54 mmole de bromure de cyclopentylmagnésium dans 30 mL d'éther anhydre, on ajoute à la température ambiante et sous agitation 1,2 (9,51 mmole) de l'anhydride 1 dissous dans 30 mL de THF anhydre. On laisse réagir pendant deux heures à la même température, puis on hydrolyse avec HCl 10% à 0°C. Après traitement habituel selon la méthode générale, on sépare le cétoacide 19 des lactones par lavage avec une solution de Na₂CO₃ à 10%. Rdt. (26%), 0,47 g. Les lactones sont séparées par chromatographie sur gel de silice en éluant avec l'acétate d'éthyle: éther de pétrole (5:95).

Dicyclopentyl-4,4 oxa-3 bicyclo[3,2,0]heptanone-2 5.

Rdt. (43%), 0,98 g; Eb₀₂ = 120°C; IR: ν_{max} (film) 1770 cm⁻¹, RMN 'H (CDCl₃) δ 1,33-1,76 (20 H, m, H-6, H-7 et H-cyclopentaniques), 2,33 (3H, m, H-5 et 2xCH(CH₂)₄), 3,16 (1H, m, H-1); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 180,43, 92,85, 48,07, 46,31, 42,43, 40,75, 28,17, 27,43, 27,29, 24,87, 24,34, 22,39 et 21,29; S.M. m/e: 246 (M⁺, 2%), 179 (100%), 70 (40%).

trans 4,5 Cyclopentyl-4 oxa-3[bicyclo]3.2.0 heptanone-2 11a.

Rdt (16%); IR: ν_{max} (CCl₄) 1780 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,61 (8H, m, CH(CH₂)₄), 2,20 (3H, m, CH(CH₂)₄ et H-6), 3,00 (2H, m, H-7), 4,20 (1H, dd, J = 2Hz et J = 6.5 Hz, H-4); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 180,58, 86,99, 41,31, 40,60, 38,19, 31,09, 27,73, 25,46, 25,31, 23,12 et 19,46, S.M. m/e: 180 (M⁺, 1%), 110 (100%), 83 (25%), 69 (14%).

cis 4,5 cyclopentyl-4 oxa-3 bicyclo 3.2.0 heptanone-2 11b.

Rdt. 8%; IR: ν_{max} (CCl₄) 1780 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,61 (8H, m, 4xCH(CH₂)₄) 1,94-2,44 (5H, m, H-6, H-7 et CH(CH₂)₄), 3,16 (2H, m, H-1 et H-5), 4,18 (1H, C1C1 J = 6Hz et J = 10 Hz, H-4); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 180,51, 90,07, 44,85, 40,68, 40,39, 39,07, 38,34, 28,17, 25,39 et 23,78; S.M. m/e: 180 (M⁺, 1,3%), 110 (100%).

Acide cyclopentylcarbonyl-2 cyclobutane carboxylique trans 19.

IR: ν_{max} (CCl₄) 1705 cm⁻¹; 1,66 (8H, m, 4CH(CH₂)₄), 2,30 (4H, m, H-3 et H-4); 2,95-3,60 (3H, m, H-1, H-2 et CH(CH₂)₄); S.M. m/e: 197 (M⁺+1, 1%), 196 (M⁺, 6%), 127 (37%), 69 (100%).

Réaction du bromure d'isopropylmagnésium avec l'anhydride cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 2.

A une solution de réactif de Grignard (0,04 mole), on ajoute sous atmosphère inerte et à température ambiante une solution de 2 g (0,013 mole) d'anhydride 2. Le mélange est ensuite maintenu sous agitation pendant deux heures à la même température, après hydrolyse et traitement habituel le cétoacide 20 est séparé par lavage avec Na₂CO₃ à 10%, Rdt (68%), 1,75 g.

Les lactones sont séparées par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle: éther de pétrole (5:95) et dans l'ordre de l'éluant on obtient:

Diisopropyl-3,3-cis 3a, 7a tétrahydro 3a, 4, 7, 7a (3H) isobenzofurannone-1 6. Rdt = 2%, 58 mg, et un mélange de diastéréoisomères d'isopropyl-3-cis 3a, 7a tétrahydro-3a, 4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 12a et 12b. (Rdt. 25%, 0,58a) dans un rapport 82/18, évaluer par RMN 'H en se basant sur le déplacement chimique et la constante du couplage du proton H-3. L'isomère majoritaire 12a est purifié par distillation.

Diisopropyl-3,3-cis 3a, 7a tétrahydro-3,4,4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 12

IR: ν_{max} (film) 1770, 1640 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,01 (6H, d, J = 7,5 Hz (CH₃)), 1,06 (6H, d, J = 7,5 Hz (CH₃)), 1,67 (2H, m, CH(CH₃)₂), 2,11-2,85 (6H, m, H-3a, H-4, H-7 et H-7a), 5,92 (2H, m, H-5 et H-6); S.M.: m/e 2,222 (M⁺, 13%) 179 (100%).

trans 3,3a Isopropyl-3 cis 3a, 7a tétrahydro-3a,7,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 12a.

$E_{b,05} = 98^{\circ}\text{C}$; IR ν_{max} (film) 1775, 1640 cm^{-1} ; RMN 'H (CDCl₃) δ 0,97 (6H, d, J = 7,5 Hz, CH₃), 1,85 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2,38 (4H, m, H-4 et H-7), 2,94 (2H, m, H-3a et H-7a), 3,75 (1H, dd, J = 2,5 Hz et J = 7 Hz, H-3), 5,72 (2H, m, H-5 et H-6); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 179,26, 126,27, 126,21, 90,73, 37,75, 35,04, 31,68, 26,24, 22,83, 18,66, 18,07. S.M. m/e: 180 (M⁺, 14%), 147 (100%); Analyse: C₁₁H₁₆O₂. Calc. %: C, 73,29; H, 8,95; tr.: C, 73,46, H, 8,73.

Acide (méthyl-2 oxo-1 propyl)-2 cyclohexène-4 carboxylique trans 20.

F = 83°C (éther-éther de pétrole); IR ν_{max} (CCl₄) 1700 cm^{-1} ; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,05 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃), 1,10 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃), 2,50 (5H, m, H-4, H-5 et CH(CH₃)₂), 3,02 (2H, m, H-1 et H-2), 5,73 (2H, m, H-5 et H-6), 10,05 (1H, s large, H acide); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 216,99, 281,53, 125,26, 46,02, 41,19 (C-1), 39,95, 28,21, 18,65 et 18,07; M.S. m/e: 196 (M⁺, 12%); Analyse C₁₁H₁₆O₃. Calc. %: C, 67,36; H 8,21; tr. C, 67,58; H, 8,32.

Réaction du bromure de cyclopentylmagnésium avec l'anhydride cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 2.

A une solution de 0,039 mole de bromure de cyclopentylmagnésium dans 45 mL d'éther anhydre, on ajoute à la température ambiante et sous atmosphère inerte, 2 g (0,013 mole) d'anhydride 2 dissous dans 30 mL de THF anhydre. On laisse réagir pendant deux heures à la même température puis on hydrolyse avec HCl 10% à 0°C. Après traitement habituel on sépare le cétoacide 21 par lavage avec une solution de Na₂CO₃ à 10%. Rdt (30%) 0,87 g. Les lactones sont séparées par chromatographie de gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle: éther de pétrole (5:95), on isole dans l'ordre de l'élution les fractions suivantes:

Dicyclopentyl-3,3 cis 3a, 7a tétrahydro-3a, 4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 7: Rdt (2%), 70 mg.
cis 3,3a Cyclopentyl-3 cis 3a, 7a tétrahydro-3a,4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 13b: Rdt (6%), 163 mg.

trans 3,3a cyclopentyl-3 cis 3a, 7a tétrahydro-3a,4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 13a: Rdt (42%), 1,1 g.

cis 3a,7a Tétrahydro-3a,4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 14: Rdt (18%) 0,32 g.

Dicyclopentyl-3,3 cis 3a, 7a tétrahydro-3a,4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 7.

IR ν_{max} (CCl₄) 1770 cm^{-1} ; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,28-1,72 (16H, m, CH(CH₂)₄), 2,20 (2H, m, CH(CH₂)₄), 2,33-2,86 (6H, m, H-3a, H-4, H-7 et H-7a) 5,94 (2H, m, H-5 et H-6); S.M. m/e: 274 (M⁺, 3%), 2,07 (100%).

trans 3,3a cyclopentyl-3 cis 3a, 7a tétrahydro-3a,4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 13a.

F = 86-87°C (éther-pentane); IR ν_{max} (CCl₄) 1780, 1640 cm^{-1} ; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,30-1,72 (8H, m, CH(CH₂)₄), 1,78-2,40 (6H, m, H-3a, H-4, H-7 et CH(CH₂)₄), 2,88 (1H, m, H-7a), 3,95 (1H, dd, J = 2,5 Hz et J = 8 Hz, H-3), 5,81 (2H, m, H-5 et H-6); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 178,75, 125,34, 124,68, 87,29, 40,24, 39,07, 35,26, 27,87, 25,46, 23,26, 22,09 et 20,04; S.M. m/e: 207 (M⁺+1, 2%), 206 (M⁺, 6%), 149 (19%), 79 (100%); Analyse: C₁₃H₁₈O₂. Calc. %: C, 75,69; H 8,79; tr.: C, 75,51; H 8,70.

cis 3, 3a cyclopentyl-3 cis 3a, 7a tétrahydro-3a,4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 13b.

F = 43°C (éther-pentane); IR ν_{max} (CCl₄) 1780, 1640 cm^{-1} ; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,50-1,48 (8H, m, CH(CH₂)₄), 2,02-2,33 (6H, m, H-3a, H-4, H-7 et CH(CH₂)₄), 2,83 (1H, m, H-7a), 4,08 (1H, dd, J = 4 Hz et J = 10 Hz, H-3), 5,72 (2H, m, H-5 et H-6); RMN ¹³C 25,39 et 22,53; S.M. m/e: 207 (M⁺+1), 206 (M⁺, 5%), 79 (100%).

cis 3, 3a Tétrahydro-3a,4,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 14.

$E_{b,01} = 69-71$ (lit. ¹² 85°C / 0,1 mmHg); IR ν_{max} (CCl₄) 1780, 1650 cm^{-1} ; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,78-2,72 (6H, m, H-3a, H-4, H-7 et H-7a), 4,02 (1H, dd, J = 1,5 Hz et J = 9 Hz, H-3), 4,32 (1H, dd, J = 4 Hz et J = 9 Hz, H-3), 5,75 (2H, m, H-5 et H-6); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 179,12, 125,41, 125,12, 72,87, 37,46, 32,19, 24,87 et 22,24.

Acide cyclopentylcarbonyl-2 cyclohexène-4 carboxylique trans 21.

F = 96°C (éther-éther de pétrole): IR ν_{max} (CCl₄) 1705, 1640 cm^{-1} ; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,51-1,89 (8H, m, CH(CH₂)₄), 2,33-2,66 (4H, m, H-3 et H-6), 2,83-3,17 (3H, m, H-1, H-2 et CH(CH₂)₄), 5,60 (2H, m, H-4 et H-5), 10,33 (1H, s, H-acide); RMN ¹³C (CDCl₃) 213,87, 180,14, 126,07, 124,53, 48,36, 45,87, 39,43, 30,21, 29,34, 26,19, 25,90 et 25,68; S.M. m/e: 222 (M⁺, 3%), 153 (47%), 97 (100%); Analyse: C₁₃H₁₈O₃. Calc. %: C, 70,23; H, 8,16; tr.: C, 70,45; H 8,23.

Réaction du bromure d'isopropylmagnésium avec l'anhydride cyclohexanedicarboxylique-1,2 cis 3.

A une solution de 0,038 mole de bromure d'isopropylmagnésium dans 40 mL d'éther anhydre, on ajoute sous courant d'azote à température ambiante une solution de 2 g (0,013 mole) d'anhydride 3 dissous dans 30 mL de THF anhydre, puis la réaction se poursuit durant deux heures à la même température. Après traitement habituel, on sépare le cétoacide 22 des lactones 8 et 15 par lavage avec une solution de Na₂CO₃ à 10%, Rdt (68%). Les lactones sont séparées par chromatographie de gel de silice en éluant avec l'acétate d'éthyle: éther de pétrole (5:95), et on obtient dans l'ordre d'élution: la diisopropyl-1,3,3 hexahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 8 (Rdt = 2%, 60 mg) et un mélange des deux diastéréomères 15a et 15b (Rdt = 25% 0,39 g) dans un rapport (82/18) évalué par RMN 'H en se basant sur les caractéristiques du proton H-3. L'isomère majoritaire est purifié par distillation.

trans 3,3a Isopropyl-3 cis 3a, 7a hexahydro-3a,4,5,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 15a.

$E_{b,05} = 90-92^{\circ}\text{C}$; F = 53-54°C (éther-pentane): IR ν_{max} (CCl₄) 1780 cm^{-1} ; RMN 'H (CDCl₃) δ 0,95 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃), 1,15-1,90 (9H, m, H-4, H-5, H-6, CH(CH₃)₂ et CH(CH₃)₂), 2,17-2,44 (1H, m, H-3a), 2,52-2,78 (1H, m, H-7a), 3,66 (1H, dd, J = 2 Hz et J = 8 Hz, H-3); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 178,06, 88,97, 38,07, 36,49, 30,18, 28,19, 22,71, 22,34, 18,46, 18,75; S.M. m/e: 182 (M⁺, 18%), 139 (100%); Analyse:

$C_{11}H_{18}O_2$. C, 72,48; H 9,95; tr.: C, 72,59; H 9,78.

Acide (méthyl-2 oxo-1 propyl)-2 cyclohexanecarboxylique trans 22.

F = 85°C (éther-éther de pétrole); IR ν_{max} (CCl₄) 1705 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,05 (3H, d, J = 7Hz, CH₃), 1,11 (3H, d, J = 7Hz, CH₃), 1,44-1,98 (8H, m, H-3, H-4, H-5 et H-6), 2,61-3,11 (3H, m, H-1, H-2 et CH(CH₃)₂), 10,88 (1H, s large, H-acide); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 215,78, 180,36, 47,56, 42,80, 37,68, 26,41, 25,68, 24,29, 23,41, 19,09 et 18,29; S.M. m/e: 199 (M⁺+1, 1%), 198 (M⁺, 14%), 155 (92%) 127 (21%) 109 (75%), 81 (100%); Analyse: C₁₁H₁₈O₃. Calc. %: C 66,13; H, 9,15; tr.: C, 66,30; H, 9,28.

Réaction du bromure de cyclopentylmagnésium avec l'anhydride cyclohexanedicarboxylique-1,2 cis 3.

A une solution de 0,038 mole de réactif de Grignard dans 40 mL d'éther anhydre, on ajoute à température ambiante une solution de 2 g (0,013 mole) d'anhydride 3 dissous dans 30 mL de THF anhydre, puis la réaction se poursuit durant deux heures à la même température. Après traitement habituel on extrait le cétoacide 23 des lactones par lavage avec une solution de Na₂CO₃ à 10%, Rdt (26%) 0,75 g. Les lactones sont séparées par chromatographie sur gel de silice en éluant avec l'acétate d'éthyle éther de pétrole (5:95) et on obtient dans l'ordre de l'éluion. La dicyclopentyl-3,3 hexahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 9. (Rdt = 2%, 65 mg) la cis (3,3a) cyclopentyl-3 hexahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 16b (Rdt = 8%, 265 mg), la trans 3,3a hexahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 16a. (Rdt = 40%, 1,1 g) et l'héxahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) (isobenzofurannone-1 17 Rdt 20%, 330 mg).

trans 3,3a cyclopentyl-3 cis 3a,7a hexahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 16a.

F = 71°C (éther-éther) de pétrole; IR ν_{max} (CCl₄) 1780 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,11-2,10 (17H, m, H-4, H-5, H-6, H-7 et CH(CH₂)₄), 2,17 (1H, m, H-3a), 2,70 (1H, m, H-7a), 3,78 (1H, dd, J = 2Hz, J = 8Hz, H-3); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 178,46, 88,17, 42,43, 38,78, 38,63, 29,63, 28,43, 25,46, 23,41, 23,26 et 22,97; S.M. m/e: 208 (M⁺, 2%) 140 (40%) 139 (100%); Analyse: C₁₃H₂₀O₂. Calc. % C, 74,95; H 9,68. tr.: C, 75,12; H 9,73.

cis 3,3a cyclopentyl-3 cis 3a, 7a hexahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 16b.

F = 8-81°C (éther-éther de pétrole); IR ν_{max} (CCl₄) 1780 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,10-1,61 (14H, m, H-3, H-4, H-5, H-6 et CH(CH₂)₄), 1,89-2,22 (4H, m, H-7, H-39 et CH(CH₂)₄), 2,67 (1H, m, H-7a), 3,8 (1H, dd, J = 4Hz et J = 10Hz, H-3); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 178,17, 86,78, 42,51, 39,07, 31,31, 27,80, 25,53, 23,92, 23,21 et 22,97; S.M. m/e: 208 (M⁺, 2%), 140 (39%), 139 (100%) 111 (30%), 93 (40%); Analyse: C₁₃H₂₀O₂. Calc. % C 74,24; H 9,68; tr.: C 74,17; H 9,72.

cis 3a, 7a Héxahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 17.

Eb_{0,5} = 74°C (litt.¹²: 120/5 mmHg); IR ν_{max} (film) 1775 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,16-2,10 (8H, m, H-4, H-5, H-6 et H-7), 2,50 (1H, m, H-3a), 2,67 (1H, m, H-7a) 3,90 (1H, dd, J = 1Hz et J = 9Hz, H-3), 4,24 (1H, dd, J = 4Hz, J = 9Hz, H-3); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 178,24, 78,73, 39,36, 35,34, 27,07, 23,26, 22,82 et 22,38; S.M. m/e: 141 (M⁺+1, 10%), 140 (M⁺, 46%) 81 (100%).

Acide cyclopentylcarbonyl-2 cyclohexanecarboxylique trans 23.

Eb_{0,2} = 152°C; IR ν_{max} (CCl₄) 1705 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 1,28-1,94 (16H, m, H-3, H-4, H-5, H-6 et CH(CH₂)₄), 2,20-2,89 (3H, m, H-1, H-2 et CH(CH₂)₄) 11,50 (1H, s large, H-acide); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 214,82, 180,58, 48,87, 48,58, 42,73, 32,63, 29,12, 26,19, 24,29 et 23,26; S.M. m/e: 224 (M⁺, 11%), 155 (47%), 115 (26%), 69 (100%); Analyse: C₁₃H₂₀O₃; C, 69,61; H, 8,99; tr.: C, 61,87; H 9,21.

Réduction de l'anhydride 3 en lactol 24.

A une solution de 2 g (12,97 mmole) d'anhydride 3 dissous dans 50 mL de THF anhydre; on ajoute sous atmosphère d'azote et à -30°C une solution de 4,25 g (16,86 mmole) de l'hydrure de triterbutoxyliate de lithium et d'aluminium dissous dans 100 mL de THF anhydre. Le mélange est ensuite maintenu sous agitation pendant 6 heures entre -20° -30°C et sous atmosphère inerte. On hydrolyse avec HCl 10%, et extrait à l'éther, puis on effectue le traitement usuel. Après évaporation du solvant on obtient une huile jaunâtre que l'on chromatographie (éluant, acétate d'éthyle: éther de pétrole, (35:65)). On isole par ordre d'éluion: 0,42 g de lactone 27 (Rdt = 23%). 1,27 g de lactol 24 (Rdt = 63%), huile visqueuse; IR ν_{max} (film) 3400, 1760, 1710 cm⁻¹. RMN 'H (CDCl₃) δ 1,20-2,10 (8H, m, H-4, H-5, H-6 et H-7), 2,50 (1H, m, H-3a) 3,01 (1H, m, H-7a), 5,50 (1H, m, H-3); S.M. m/e: 156 (M⁺, 3%).

trans 3,3a n-butyl-3 cis 3a, 7a hexahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 25.

A une solution de 0,16 mole de bromure de n-butylmagnésium, on ajoute sous atmosphère inerte et à température ambiante une solution de 1 g (6,4 mmole) de lactol 24 dissous dans 20 mL de THF anhydre. On agite magnétiquement pendant une heure à température ambiante, puis on hydrolyse avec HCl 10% à 0°C et après traitement habituel on isole 1,06 g de lactone 25 (Rdt = 92%).

Eb_{0,2} = 105°C, IR ν_{max} (film) 1775 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) δ 0,93 (3H, t, CH₃), 1,20-1,90 (1H, m, H-4, H-5, H-6, H-7 et (CH₂)₃CH₃), 2,20 (1H, m, H-3a) 2,73 (1H, m, H-7a), 4,20 (1H, m, H-3); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 178,17, 82,17, 42,17, 39,14, 28,90, 28,09, 23,70, 23,04, 22,75, 22,60 et 13,24; S.M. m/e: 196 (M⁺, 4%) 152 (16%), 139 (30%), 96 (83%) et 82 (100%). Analyse: C₁₂H₂₀O₂, Calc.: C 73,42, H 10,27; tr.: C 73,60, H 10,11.

Trans 3,3a phényl-3 cis 3a,7a hexahydro-3a,4,5,6,7,7a (3H) isobenzofurannone-1 26.

A une solution de 0,16 mole de bromure de phénylmagnésium, on ajoute sous atmosphère inerte et à température ambiante une solution de 1 g (6,4 mmole) de lactol 24 dissous dans 20 mL de THF anhydre, on laisse réagir pendant une heure à température ambiante, puis on hydrolyse avec HCl 10% à 0°C. Après traitement habituel et chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle: éther de pétrole (10:90) on recueille 1,12 g (Rdt = 82%) de lactone 26.

Eb_{0,5} = 145°C; IR ν_{max} (film) 1770 cm⁻¹; RMN 'H (CDCl₃) 1,20-2,02 (8H, m), 2,60 (2H, m, H-3a et

H-7a), 5,20 (1H, d, J = 3Hz, H-3), 7,28 (5H, m, H-Ar); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 178,05, 138,40, 128,40, 127,80, 124,90, 83,0, 42,90, 37,90, 26,80, 23,0, 22,90. S.M. m/e: 214 (M^+ , 15%).

Réduction du cétoacide 22 en lactone 27.

A une solution de 100 mg (26,68 mmole) de NaBH_4 , dissous dans 5 mL d'une solution de NaOH 0,2N, on ajoute à la température ambiante 1g (5 mmole) de cétoacide 2 dissous dans 20 mL d'eau contenant 0,1 mole de NaOH . On laisse réagir à la même température durant 20 heures, puis on hydrolyse par HCl 10% et on effectue le traitement. Après évaporation du solvant on obtient 0,82/g (Rdt = 89%) d'un mélange de diastéréomères (27a:27b) dans un rapport (75/25) évalué par RMN ^1H en se basant sur les caractéristiques du proton H-3. L'isomère majoritaire 27a est purifié par distillation.

$E_{\text{b}, 0,35} = 76^\circ\text{C}$, IR ν_{max} (film) 1775 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,98 (3H, d, J = 7Hz, CH_3), 1,01 (3H, d, J = 7Hz, CH_3), 1,01* (3H, d, J = 7Hz, CH_3), 1,16-1,36 (4H, m, H-5 et H-6), 1,77-2,12 (7H, H-3a, H-4, H-7, H7a et $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,88 (1H, dd, J = 6Hz et J = 7,5Hz, H-3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 177,07, 89,26, 47,04, 46,53, 31,17, 29,12, 25,53, 25,17, 18,73 et 18,07; S.M. m/e: 182 (M^+ , 3%), 154 (15%), 139 (83%), 111 (52%) 95 (38%) et 67 (100%).

Remerciements: Nous remercions le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et le FCAC Ministère de l'éducation du Québec pour l'aide financière apportée sous forme de subventions.

Références

- M.S. Karasch et O. Reinmuth "Grignard Reaction of Non-Metallic Substances", New York, (1954) p. 846.
 - H. Bauer, Arch. Pharm., 247, 220 (1909); Chem. Zentr., 525 (1909).
 - A. Ludwig, Ber., 40, 3060 (1907).
- C.F. Whitmore et R.S. George, J. Am. Chem. Soc., 64, 1239 (1942).
- P. Canonne, G.B. Foscolos, G. Lemay et H. Caron, Tetrahedron, 38, 3568 (1982).
- H.J.J. Loozen, E.F. Godefroi et J.S.M. Besters, J. Org. Chem., 40, 892 (1975).
 - M.J. Bogdanowicz, J. Ambelang et B.M. Trost, Tetrahedron Lett., 926 (1973).
 - A.I. Meyers, E.D. Mihelich et R.L. Nolen, J. Org. Chem., 39, 2783 (1974).
 - D. Caine et A.S. Frobese, Tetrahedron Lett., 983 (1978).
 - B.M. Trost et M.J. Bogdanowicz, J. Am. Chem. Soc., 95, 5321 (1973).
- S. Kano, S. Shibuya et T. Ebata, Heterocycles, 14, 661 (1980).
 - R.J. Mills et V. Snieckus, Tetrahedron Lett., 25, 483 (1984).
- P. Canonne, D. Bélanger, G. Lemay et G.B. Foscolos, J. Org. Chem., 46, 3091 (1981).
 - P. Canonne, M. Akssira et G. Fytas, Tetrahedron, 40, 1809 (1984).
- J.J. Bloomfield et S.L. Lee, J. Org. Chem., 32, 3919 (1967).
 - M.M. Kayser et P. Morand, Can. J. Chem., 56, 1524 (1978); 58, 2484 (1980).
 - M.M. Kayser et P. Morand, Tetrahedron Lett., 695 (1979).
- D.E. Burke et P.W. LeQuesne, J. Org. Chem., 36, 2397 (1971).
 - D. Gravel, R. Deziel, F. Brisse et L. Hechler, Can. J. Chem., 59, 2997 (1981).
- N. Pourahmady et F.J. Eisenbraun, J. Org. Chem., 48, 3067 (1983).
- P.J. Garratt et R. Zahler, Tetrahedron Lett., 73 (1979).
 - C.W. Doecke et P.J. Garratt, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 873 (1981).
 - K.G. Bilyard, P.J. Garratt, R. Hunter et E. Lete, J. Org. Chem., 47, 4731 (1982).
 - P.J. Garratt et R. Zahler, J. Am. Chem. Soc., 100, 7753 (1978).
 - E.E. Smitsman, R.J. Murray et J.D. Mechesny, J. Med. Chem., 19, 1553 (1976).
 - A.P. Krapcho et E.A. Dundulis, J. Org. Chem., 45, 3236 (1980).
- H.E. Zimmerman, J. Org. Chem., 20, 549 (1955); J. Am. Chem. Soc., 79, 6554 (1957).
 - H.E. Zimmerman et H.J. Giallombardo, J. Am. Chem. Soc., 78, 6259 (1956).
 - H.E. Zimmerman et T.E. Nevins, J. Am. Chem. Soc., 79, 6554 (1957).
 - S.K. Malhotra et F. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 87, 5493 (1965).
- H.O. House, H. Babad, R.B. Toothill et A.W. Noltes, J. Org. Chem., 27, 4141 (1962).