

FORMATION DE CYCLOPENTANES A PARTIR DE MALONATES δ -ETHYLENIQUES PAR UN PROCESSUS CATALYTIQUE EN PALLADIUM(0) STEREOCHIMIE ET MECANISME *

Geneviève BALME ^a, Didier BOUYSSI ^a, René FAURE ^b, Jacques GORE ^a et Bruno VAN HEMELRYCK ^c,

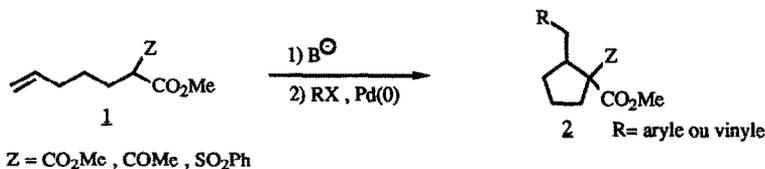
- ^a Laboratoire de Chimie Organique 1, associé au CNRS, Université Claude Bernard, ESCIL
43 Bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne, France.
^b Laboratoire de Chimie Analytique 2, Université Claude Bernard.
43 Bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne, France.
^c ATOCHEM, CRRA, BP 20, 69310 Pierre Bénite, France.

(Received in Belgium 3 March 1992)

Résumé. Le traitement d'un énolate de malonate δ -éthylénique par un iodure insaturé en présence d'un complexe de Palladium(0) conduit stéréospécifiquement à un cyclopentane avec formation simultanée de deux liaisons carbone-carbone selon un processus de trans-addition. L'ensemble des résultats permet de considérer cette cyclisation comme une attaque nucléophile de l'énolate sur la double liaison activée par le complexe σ -palladique insaturé.

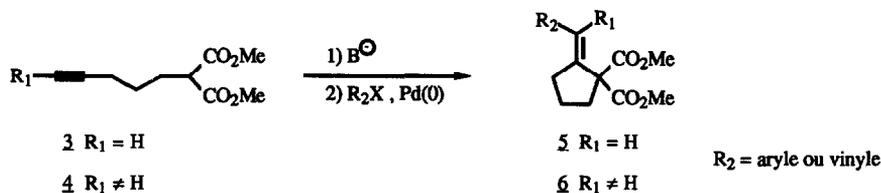
Abstract. The treatment of the enolate of a δ -ethylenic malonate with an unsaturated iodide in the presence of a Palladium(0) complex leads stereospecifically to a cyclopentane with the simultaneous formation in a trans fashion of the two carbon-carbon bonds. All the results authorize to conclude that this cyclisation occurs by nucleophilic attack of the enolate onto the double bond activated by the σ -palladic unsaturated species.

Nous avons récemment montré que les énolates de malonates éthyléniques **1** étaient transformés en composés cyclopentaniques **2** lorsqu'ils étaient traités par un halogénure arylique ou vinylique en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de palladium(0) (1).

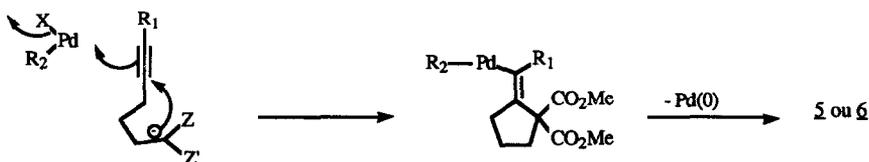


Dans le mémoire précédent (2), nous avons décrit la même réaction sur les composés acétyléniques correspondants **3** et **4** qui sont stéréospécifiquement convertis en arylidène ou allylidène cyclopentanes **5** et **6**, les deux liaisons carbone-carbone créées dans ce processus étant trans l'une de l'autre.

* partie de la thèse de doctorat de D.BOUYSSI

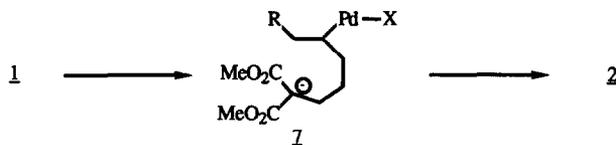


Cette stéréochimie permettait de proposer un mécanisme dans lequel la cyclisation était la résultante d'une attaque nucléophile de l'anion sur la triple liaison activée par le complexe σ -aryl ou σ -vinyle palladium ; cette cyclisation était suivie d'une élimination réductrice conduisant à **5** ou **6** et régénérant l'espèce catalytique.

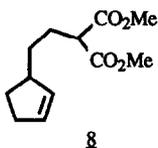


Si ce mécanisme paraissait bien étayé pour les composés acétyléniques, il n'était pas encore clairement démontré pour les éthyléniques **1** bien qu'il soit alors supporté par le fait que tout ce qui augmentait la nucléophilie de l'anion (changement de cation, présence de cryptands, etc..) augmentait notablement la vitesse de la cyclisation (**3**). Compte tenu du fait :

- que ces facteurs n'avaient que peu d'influence en série acétylénique (**2**), ce qui pouvait aller dans le sens d'un mécanisme différent dans les deux séries ,
- que nous avons initialement proposé pour la réaction en série éthylénique un processus consistant en une carbopalladation de la double liaison suivie de cyclisation (**1**), processus qui pouvait être lui aussi accéléré par l'augmentation de la nucléophilie de l'anion,



nous avons entrepris une étude de la stéréochimie de la réaction sur le composé **8**.



Le choix de ce substrat était guidé par plusieurs considérations :

- la double liaison des cyclopentènes est généralement réactive dans les réactions de type Heck (à l'inverse de celle des cyclohexènes) (**4**),
- la réaction était susceptible de conduire à des bicyclo [3,3,0] alcanes fonctionnalisés,
- son cours stéréochimique pouvait nous permettre de trancher entre trois mécanismes possibles : S_N2 sur **7a**, palladacycle formé à partir de **7a** ou à partir d'un énolate de palladium, et enfin comme dans le cas des

acétyléniques, attaque nucléophile de l'anion sur une double liaison activée par le complexe σ -insaturé du palladium. Ces diverses possibilités et la stéréochimie des produits qui en résulteraient figurent dans le schéma 1.

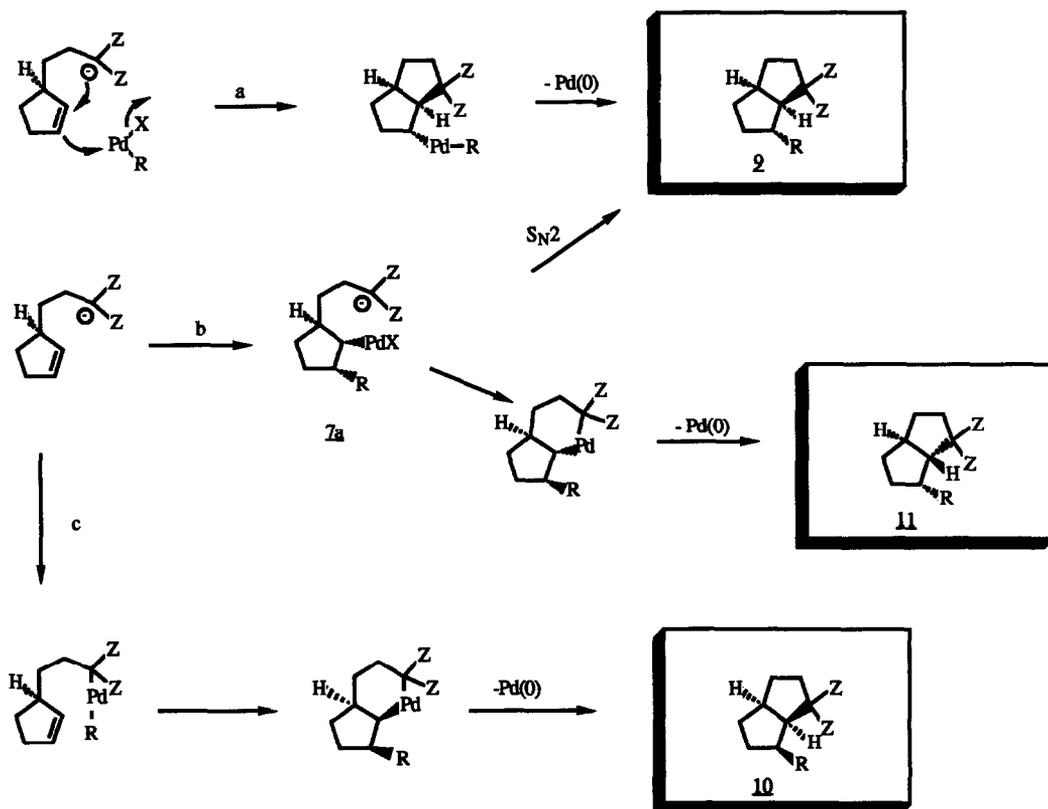
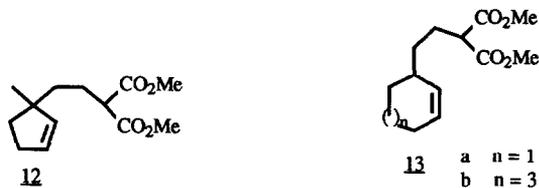


Schéma 1

On peut noter que :

- les voies a et c devraient être stéréospécifiques et conduire respectivement aux diastéréoisomères **9** et **10**.
- il est logique d'attendre également une stéréospécificité de la carbopalladation de la double liaison, celle-ci devant se faire par la face diastérotopique la moins encombrée (5). Le processus b devrait aussi, de ce fait, conduire au diastéréoisomère **9**
- la formation de **11** via un palladacycle issu de b est hautement improbable.

Nous allons voir que seuls les composés **9** vont être formés dans ces réactions, ce qui permettra d'éliminer le mécanisme **c** dans lequel la carbopalladation de la double liaison serait effectuée par un énolate de palladium. Par ailleurs la stéréospécificité de la cyclisation également observée dans le cas de **12**, dans lequel les deux faces diastérotopiques de la double liaison sont également encombrées, permettra d'éliminer le mécanisme **b** au profit du mécanisme **a** analogue à celui démontré dans le cas des acétyléniques **3** et **4**. Enfin, nous verrons que les substrats **13a** et **13b** sont inertes dans les mêmes conditions, ce qui interdit l'accès, par ce type de réaction, à d'autres molécules possédant un squelette [n,3,0] alcane.



Préparation des composés **8**, **12**, **13a** et **13b**

La synthèse du diester **8** à partir de l'acide **14a** commercial avait déjà été décrite (6). Les trois autres composés ont pu être obtenus par la même séquence à partir des acides **14** correspondants (schéma 2).

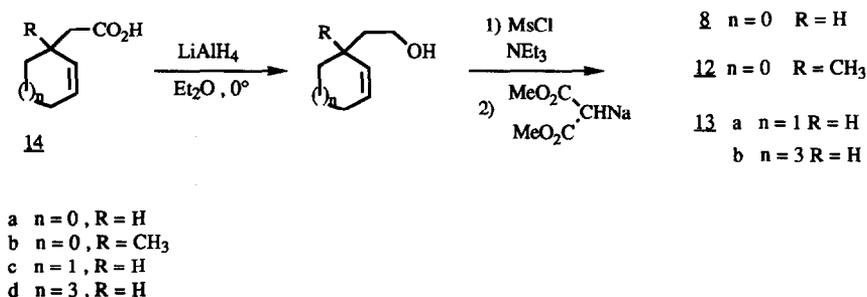


Schéma 2

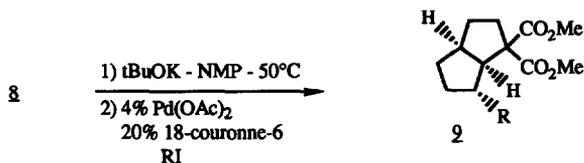
L'acide **14b** a été précédemment préparé par transposition de Claisen-Ireland de l'acétate du méthyl-3 cyclopenténol (7). La même séquence appliquée aux acétates du cyclohexénol et du cycloocténol a conduit aux deux autres substrats **13a** et **13b** avec des rendements satisfaisants.

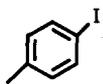
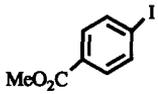
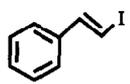
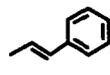
Carbopalladation du composé **8**

Dans un premier temps, le diester **8** a été soumis aux conditions précédemment utilisées pour ses homologues acycliques (1) c'est-à-dire traité par l'hydruure de sodium puis par l'iodobenzène dans le DMSO à 90°C en présence de 4% de $\text{Pd}(\text{dba})_2 + 1$ dppe.

Dans ces conditions, seule une lente dégradation de ce substrat a été observée. Une étude systématique des divers paramètres expérimentaux a alors été entreprise ; elle a permis de montrer que l'énolate de potassium était plus réactif que son équivalent sodé, et ceci d'autant plus que des agents complexants du cation sont ajoutés au milieu réactionnel (voir réf.3). Les conditions les meilleures consistent à traiter **8** dans le DMF ou la N-méthylpyrrolidone par un équivalent de t-butylate de potassium, puis par un équivalent d'iodobenzène en présence de 4% d'acétate de palladium et de 1 éq. de chlorure de triéthylbenzylammonium ou de 0,2 éq. de 18-couronne-6, la réaction s'effectuant à 50°C. Le suivi de la réaction par chromatographie gazeuse montre alors la lente disparition de **8** au profit d'un composé nouveau dont le rendement est maximum après 6 h 30 bien que le composé de départ ne soit pas totalement engagé. La séparation des deux produits est réalisée aisément par chromatographie-éclair ; l'analyse des spectres du composé formé montre qu'il s'agit d'un des isomères du diquinane attendu. La réaction est donc stéréospécifique, aucune trace d'un autre isomère ne pouvant être identifiée dans le milieu réactionnel.

La structure **2a** de cet isomère a pu ensuite être démontrée par RMN haut champ ; elle a été vérifiée par diffraction des rayons X de son homologue **2b** obtenu par la même réaction mettant en jeu le p-iodo toluène (voir ci-dessous).



RI	temps	Produits (%)	2
	6 h 30	2a R = Ph (50%)	15%
	6 h 30	2b R = p-tolyl (53%)	15%
	24 h	2c R = p-Ph-CO ₂ Me (53%)	10%
	57 h	2d R =  (20%)	35%

Tableau

les rendements en **2** sont exprimés à partir de quantités de produits isolés par chromatographie-éclair

Compte tenu de ce résultat, cette réaction de carbopalladation de **8** a été entreprise avec divers iodures insaturés. Les résultats des réactions ayant conduit à un dérivé bicyclique **2** sont donnés dans le tableau : dans tous les cas, la réaction est stéréospécifique et la structure de l'isomère formé a été attribuée par analogie avec celle de **2a** et **2b**.

On peut signaler que :

* l'utilisation d'un iodobenzène substitué en ortho inhibe totalement la réaction, que ce substituant soit électrodonneur (α -iodo anisole) ou attracteur (α -iodo benzoate de méthyle). **8** est alors récupéré en grande partie (> 85%) malgré la mise en œuvre de conditions plus dures (48 h à 85°).

* les mêmes résultats négatifs ont été observés lors de la réaction de l'énolate de **8** avec un iodure vinylique (iodo-2 hexène) et de celles des énolates de **13a** et **13b** avec l'iodobenzène.

Détermination de la stéréochimie des composés **2**

Cette détermination a été effectuée simultanément sur **2a** par Résonance Magnétique Nucléaire et sur **2b** par diffraction des rayons X.

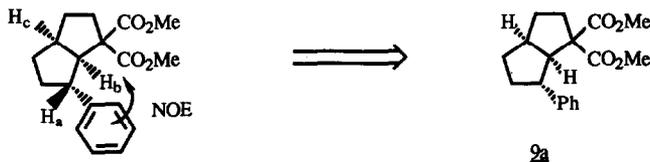
* Le spectre RMN de **2a** enregistré à 300 MHz dans le deutérochloroforme est un spectre complexe sur lequel les attributions de signaux ont été rendues possibles grâce à l'utilisation de techniques 2D (COSY "long range"). La détermination de la configuration nécessitait l'attribution des signaux correspondant aux protons H_a, H_b et H_c.

- celui de H_a a été localisé à $\delta = 2,57$ ppm (dxdxd) grâce à l'existence d'un couplage lointain de 0,62 Hz avec les protons ortho du cycle aromatique.

- H_c apparaît sous forme d'un multiplet à 2,90 ppm, cette attribution étant faite par comparaison avec le spectre du composé **12** ayant un méthyle angulaire à la place de H_c (voir ci-dessous).

- Enfin, le triplet à 3,41 ppm a été attribué à H_b, normalement déblindé par la présence des groupes carboxyméthyles.

Des expériences d'effet Overhauser nucléaire ont permis de déterminer la structure de **2a** : la saturation des H aromatiques provoque une augmentation de l'intensité des signaux de H_b (~10%) et de H_a (~6%). Par ailleurs, une étude effectuée en "NOE différentiel" a mis en évidence la relation *cis* de H_b, H_c et du cycle aromatique : l'irradiation de H_c montre un effet net sur le signal de H_b tandis que celle de ce dernier affecte les signaux de H_c et des protons aromatiques mais n'exerce aucun effet sur celui de H_a.



La jonction *cis* des deux cycles paraissant difficile à mettre en doute, ces expériences permettaient de conclure à une disposition *cis* du phényle et de H_b.

* Cette attribution a été confirmée par étude cristallographique de **2b** dont les détails (coordonnées atomiques, longueurs de liaisons, angles de valence) sont donnés en partie expérimentale.

Une représentation PLUTO (13) de la molécule de **2b** est donnée dans la figure 1 : elle montre très clairement que les deux cycles sont en jonction *cis* et que le groupement tolyle est en *cis* des deux hydrogènes de jonction de cycles.

Carbopalladation de **12**

La détermination de la structure des composés issus de la carbopalladation du diester **8** a montré que la réaction suivait un processus de *trans* addition par rapport à la double liaison. Ce fait était compatible avec les processus **a** et **b** du schéma 1 si l'on admettait, pour ce dernier, que la carbopalladation s'effectuait par la face la moins encombrée de la double liaison.

Pour tenter de trancher entre ces deux mécanismes, nous avons effectué la même réaction sur le composé **12** dont les deux faces de la double liaison présentent un encombrement sensiblement équivalent.

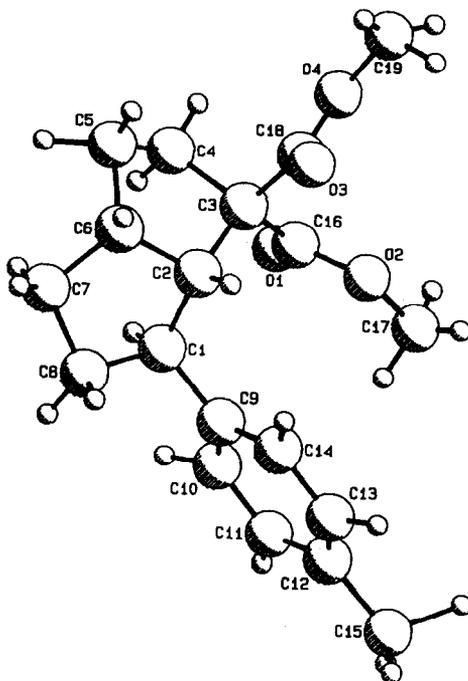
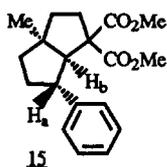


Figure 1

Le traitement de l'énolate de **12** par l'iodobenzène en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium a été réalisé dans diverses conditions. La réaction est lente et toujours incomplète mais elle conduit exclusivement au composé **15**. Les meilleures conditions utilisent comme solvant la N-méthylpyrrolidone à 55°C avec addition au milieu réactionnel d'un équivalent de chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBA). Après 28 heures, **15** est alors obtenu avec un rendement de 25% accompagné de 40% de produit de départ.



La configuration de **15** a été de nouveau clairement établie par une étude RMN (COSY longue distance ; NOESY phasée) qui montre l'existence :

* d'une interaction dipolaire nette entre les protons aromatiques et d'une part H_a (2,72 ppm) et d'autre part H_b (3,06 ppm).

* un NOE positif très clair entre H_b et le groupement méthyle.

Ces effets montrent sans ambiguïté que le méthyle, le phényle et H_b sont dans le même demi-espace de la molécule **15**.

La stéréospécificité de cette dernière réaction et la configuration du composé **15** permettent de conclure que, en série éthylénique comme en série acétylénique, le processus de cyclisation repose sur une attaque nucléophile de l'énolate sur l'insaturation activée par le complexe σ -palladique insaturé (schéma 1, processus a), ce qui se traduit par une formation *trans* des deux nouvelles liaisons carbone-carbone.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR sont obtenus sur un spectromètre PERKIN-ELMER 337 (la fréquence des bandes d'absorption est exprimée en cm^{-1}). Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des appareils VARIAN EM 360, BRUCKER 80CW, BRUCKER AM300 (solvant CDCl_3 , référence interne TMS; déplacements exprimés en ppm et constante de couplage J en Hz), les spectres de masse sur spectrographe NERMAG R10-10S (impact électronique, $E_i = 70\text{eV}$) couplé à un chromatographe DELSI DI 700 (colonne capillaire OV1, 25m). Les solvants de réaction DMSO, DMF, HMPT, CH_2Cl_2 sont distillés sur CaH_2 , THF sur LiAlH_4 , MeOH sur magnésium et la NMP utilisée telle quelle (ALDRICH).

PREPARATION DE **8**

(2-Cyclopentén-1-yl) 1-éthanol. Préparé à partir de **14a** selon (6). Echelle : 3,82 ml (31,6 mmol) de **14a**. Rdt = 60%, produit suffisamment pur pour être utilisé tel quel.

IR (film) : 3350 (large), 3040, 2920, 1060, 720. ; RMN¹H (80 Mz) : 1,48 à 1,77 (4H, m) ; 2,10 à 2,41 (3H, m) ; 2,66 à 2,87 (1H, m) ; 3,69 (1H, t, J = 6,8) ; 5,69 à 5,75 (2H, m).

Mésylate de l'alcool précédent. A 1,40 g (12,5 mmol) de l'alcool précédent dissous dans 44 ml de CH_2Cl_2 à 0°C, on ajoute 5,24 ml (37,5 mmol) de triéthylamine. Puis on introduit en un lent goutte à goutte 1,02 ml (13,1 mmol) de chlorure de mésyle. L'agitation est poursuivie à 0°C pendant deux heures puis après retour à température ambiante, on dilue le milieu à l'éther. On effectue deux lavages avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et avec une solution saturée de chlorure de sodium et le produit est séché sur Na_2SO_4 . On isole 2,24 g (94%) de mésylate suffisamment pur pour être utilisé tel quel.

IR (film) : 3040, 2940, 2860, 1350, 1175.

Alkylation du malonate de diméthyle : obtention de **8**. A 0,472 g (11,8 mmol) de NaH en dispersion à 60% dans l'huile et 0,196 g (1,18 mmol) de KI dans 19 ml de solvant (mélange THF/DMF = 1), est ajouté 1,48 ml (13 mmol) de malonate de diméthyle à 0°C. On laisse revenir à température ambiante et on ajoute 2,24 g (11,8 mmol) du mésylate précédent en une fois. Le milieu réactionnel est agité pendant 14 h à 70°C. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'éther et lavé par une solution d'HCl à 3% puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole/Ether : 70/30); on isole 1,9 g (71%) de **8**.

IR (film) : 3045, 2950, 2850, 1750, 1450, 1440, 1010, 720. ; RMN¹H (80 Mz) : 1,3 à 2,5 (9H, m) ; 3,30 (1H, t, J = 7) ; 3,75 (6H, s) ; 5,73 (2H, m).

PREPARATION DE **12**

3-Méthyl 2-cyclopentén-1-ol. Préparé selon (8). Echelle : 2,88 g (30 mmol) de 3-méthyl 2-cyclopentén-1-one. Rdt : 93%. Les analyses IR et RMN sont conformes aux données de la littérature (9).

Acétate du 3-Méthyl 2-cyclopentén-1-ol. Préparé selon (10). Echelle : 2,7 g (27,55 mmol) de 3-méthyl 2-cyclopentène 1-ol. Rdt : 98%. Les analyses IR et RMN sont conformes aux données de la littérature (7).

Transposition d'Ireland-Claisen de l'acétate du 3-Méthyl 2-cyclopentén-1-ol. Cette réaction a été effectuée selon (7). Echelle : 2,9 g (20,1 mmol) d'acétate précédent. Le brut réactionnel obtenu n'est pas purifié mais l'ester silylé obtenu est directement réduit par l'hydruure de lithium et d'aluminium dans l'éther à 0°C. 3,75 g de brut dilué dans 100 ml d'éther sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 1,1 g (29,5 mmol) d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 42 ml d'éther. Après la fin de l'addition, on agite encore quinze minutes, on dilue le milieu à l'éther et on hydrolyse lentement avec de l'eau. On filtre sur fritté en lavant plusieurs fois à l'éther. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole/Ether : 70/30), on isole 1,2 g (55%) de (2-cyclopentén-1-yl) 1-méthyl 1-éthanol.

IR (film): 3320 (large), 3040, 1060, 1020. RMN ^1H (80 Mz); 1,05 (3H, s); 1,35 à 1,81 (5H, m); 2,35 (2H, t, $J = 7,2$); 3,69 (2H, t, $J = 7,2$); 5,58 à 5,67 (2H, m).

Mésylate de l'alcool précédent. Même mode opératoire que pour la préparation de **8**. Echelle : 1,2 g (9,7 mmol) d'alcool précédent. Rdt = 87%, produit suffisamment pur pour être utilisé tel quel.

IR (film): 3040, 1350, 1140. RMN ^1H (80 Mz): 1,09 (3H, s); 1,58 à 1,94 (4H, m); 2,25 à 2,48 (2H, m); 2,98 (3H, s); 4,24 (2H, t, $J = 7,4$); 5,43 à 5,73 (2H, m).

Alkylation du malonate de diméthyle : obtention de **12.** Même mode opératoire que pour la préparation de **8**. Echelle : 1,7 g (8,4 mmol) de mésylate précédent. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole/Ether : 70/30). On isole 1,43 g (71%) de **12**. IR (film): 3040, 2940, 1750, 1430. RMN ^1H (80 Mz): 1,26 (3H, s); 1,30 à 2,5 (8H, m); 3,25 (1H, t, $J = 7,3$); 3,73 (6H, s); 5,40 à 5,68 (2H, m).

PREPARATION DE **13b**

2-Cyclooctén-1-ol. Préparé selon (11), échelle : 5 g (39,8 mmol) d'oxyde de cyclooctène. Le produit est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice. (éluant : Ether de pétrole/Ether : 70/30). On isole 2,84 g (57%). Les analyses sont conformes aux données de la littérature (11).

1-acétoxy 2-Cyclooctène. Préparé comme précédemment. Echelle : 2,8 g (22,2 mmol) de 2-cyclooctén-1-ol. Purification rapide sur gel de silice; (éluant : Ether de pétrole/Ether : 70/30); On isole 3,45 g (95%) de 1-acétoxy 2-cyclooctène. IR (film): 3010, 2920, 2840, 1730, 1355, 1235, 1025, 755, 710. RMN ^1H (80 Mz): 1,20 à 2,46 (10 H, m); 2,03 (3H, s); 5,32 à 5,83 (3H, m).

Transposition d'Ireland-Claisen du 1-acétoxy 2-cyclooctène. Préparé par la séquence décrite lors de la préparation de **12**. Réalisée comme précédemment. Echelle : 3,26 g (19,4 mmol) de 1-acétoxy 2-cyclooctène. L'ester silylé obtenu n'est pas purifié mais réduit directement par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Le produit est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole/Ether : 70/30 puis 60/40). On isole 2,8 g (90%) du (2-cyclooctén-1-yl) 1-éthanol. IR (film): 3340 (large), 3000, 2960, 2840, 1450, 1050. RMN ^1H (80 Mz): 1,26 à 2,35 (4H, m); 3,66 (2H, t, $J = 6,6$); 5,52 à 5,84 (2H, m).

Mésylate du (2-cyclooctén-1-yl) 1-éthanol. Préparé comme précédemment. Echelle : 2,8 g (18,2 mmol) de (2-cyclooctén-1-yl) 1-éthanol. Le produit est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole/Ether : 80/20). On isole 3,05 g (73 %) de mésylate. IR (film): 3000, 2920, 1350, 1170.

Alkylation du malonate de diméthyle : obtention de **13b.** Préparé comme précédemment. Echelle : 3,05 g (13,15 mmol) de mésylate. Le produit est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole/Ether : 70/30). On isole 1,7 g (50%) de (2-éthyl- (2-cyclooctén-1-yl)) malonate de diméthyle **13b**. IR (film): 3000, 2920, 2840, 1750, 1430, 1150. RMN ^1H (80 Mz): 1,11 à 2,16 (15H, m); 3,34 (1H, t, $J = 7,4$); 3,73 (s, 6H); 5,60 à 5,82 (2H, m).

PREPARATION DE **13a**

2-Cyclohexén-1-ol. Préparé selon (8). Echelle : 2,88 g (30 mmol) de cyclohexénone. Le produit est purifié rapidement sur 10g de gel de silice (éluant : Ether de pétrole/Ether : 80/20). On isole 1,75 g (60 %) de 2-cyclohexén-1-ol. Les analyses IR et RMN sont conformes aux données de la littérature (9).

1-acétoxy 2-Cyclohexène. Préparé à partir du 2-cyclohexén-1-ol comme précédemment. Echelle : 1,75 g (18 mmol) de 2-cyclohexén-1-ol. Le produit est purifié rapidement sur 10 g de gel de silice (éluant : Ether de pétrole/Ether : 80/20). On isole 2,1 g (88 %) de 1-acétoxy 2-cyclohexène. Les analyses IR et RMN sont conformes à la littérature (12).

Transposition d'Ireland-Claisen du 1-acétoxy 2-cyclohexène. Réalisée comme précédemment. Echelle : 2,1 g (15,1 mmol) de 1-acétoxy 2-cyclohexène. L'ester silylé obtenu n'est pas isolé mais traité directement par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Le produit est purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole/Ether 70/30). On isole 1,4 g (75%) de (2-cyclohexén-1-yl) 1-éthanol. IR (film): 3340 (large), 3020, 2920, 2850, 1305. RMN ^1H (80 Mz): 1,1 à 2,2 (10H, m); 3,72 (2H, t, $J = 6,75$); 5,48 à 5,78 (2H, m).

Mésylate de l'alcool précédent : Préparé comme précédemment. Echelle : 1,4 g (11mmol) de l'alcool précédent. On isole 1,5 g (66 %) de mésylate suffisamment pur pour être utilisé tel quel. IR (film): 3020, 2920, 2850, 1350, 1175.

Alkylation du malonate de diméthyle : obtention de 13a. Réalisée comme précédemment. Echelle : 1,5 g (7,35 mmol) de mésylate. On isole après purification par chromatographie-éclair 1,4 g (80 %) de (2-éthyl (2-cyclohexène 1-yl)) malonate de diméthyle **13a**. IR (film) : 3020, 2920, 2850, 1740 (large). RMN ¹H (80Mz): 1,13 à 2,10 (1H, m) ; 3,34 (1H, t, J = 7,35) ; 3,74 (6H, s) ; 5,44 à 5,77 (2H, m).

CARBOCYCLISATIONS.

Mode opératoire type : Préparation de 2a

A 0,124 g (1,1 mmol) de tBuOK, recouvert par 1 ml de NMP est ajoutée goutte à goutte à température ambiante par l'intermédiaire d'une cannule une solution de 0,226 g (1 mmol) de diester **8** dans 2 ml de NMP. On agite 5 minutes jusqu'à ce que la solution soit limpide.

L'anion préformé est alors cannulé sur une solution contenant 0,011 g (0,05 mmol) d'acétate de palladium et 0,053 g (0,2 mmol) de 18-couronne-6 ou 0,228 g (1 mmol) de chlorure de triéthylbenzylammonium dans 5 ml de NMP. Finalement 0,170 ml (1,5 mmol) d'iodobenzène est ajouté en une fois. On chauffe alors à 50-55°C pendant 6h 30. Après la fin de la réaction (suivie en CPV et CCM), on revient à température ambiante, on dilue le milieu avec 50 ml d'éther et hydrolyse avec 20 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On lave avec 20 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (éluant : Ether de pétrole/ Ether : 80/20). On isole 0,151 g (50 %) de **2a**. F = 64-66 °C (non corrigé). IR (solution dans CCl₄) : 3040, 3010, 2940, 2840, 1725, 1590, 735, 700. RMN ¹H (300Mz) : 1,15 à 1,29 (1H, m) ; 1,31 à 1,65 (3H, m) ; 1,92 à 2,02 (1H, m) ; 2,05 à 2,20 (2H, m) ; 2,32 à 2,48 (1H, m) ; 2,58 (1H, ddd, J = 5,8 ; 10 ; 12) ; 2,88 (1H, m) ; 2,92 (3H, s) ; 3,39 (1H, t, J = 10) ; 3,67 (3H, s) ; 7,12 à 7,29 (5H, m). RMN ¹³C (75 Mz) : 30,13 ; 31,46 ; 34,42 ; 39,46 ; 42,97 ; 49,23 ; 51,15 ; 52,60 ; 54,29 ; 63,26 ; 126,05 ; 127,65 ; 128,13 ; 143,55 ; 170,09 ; 172,73. CPG/SM : 190 °C (2 mn) puis 250°C à 10° mn⁻¹/t_R = 6 mn ; 302 (M⁺, 14) ; 242 (7) ; 182 (6) ; 156 (38) ; 143 (100) ; 128 (17) ; 91 (36) ; 79 (19) ; 59 (28). ANAL : Calc. pour C₁₈H₂₂O₄ : %C = 71,50 ; %H = 7,33 ; Trouv. %C = 71,77 ; %H = 7,32.

Préparation de 2b :

Préparé à partir du substrat **8** et du 4-iodo toluène en 6h 30. Echelle : 0,226 g (1mmol) de **8**. Purification du brut sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/Ether = 80/20). On isole 0,168 g (53 %) de **2b**. F = 105-106 °C (non corrigé). IR (solution dans CCl₄) : 3040, 3010, 2940, 2840, 1725, 1520, 810. RMN ¹H (300 Mz) : 1,18 à 1,24 (1H, m) ; 1,44 à 1,59 (3H, m) ; 1,92 à 1,99 (1H, m) ; 2,05 à 2,17 (2H, m) ; 2,28 (3H, s) ; 2,33 à 2,51 (1H, m) ; 2,56 (1H, ddd, J = 5,8 ; 10 ; 12) ; 2,83 à 2,89 (1H, m) ; 2,97 (3H, s) ; 3,36 (1H, t, J = 10) ; 3,67 (3H, s) ; 7,04 à 7,10 (4H, m). RMN ¹³C (75 Mz) : 20,95 ; 30,15 ; 31,54 ; 34,38 ; 39,47 ; 43,03 ; 48,83 ; 51,18 ; 52,57 ; 54,33 ; 63,34 ; 127,50 ; 128,80 ; 135,45 ; 140,54 ; 170,15 ; 172,76. CPG/SM : Isotherme à 200°C, t_R = 8 mn ; 316 (M⁺, 16) ; 170 (19) ; 157 (100) ; 117 (17) ; 105 (16) ; 91 (18) ; 79 (13) ; 59 (22). ANAL : Calc. pour C₁₉H₂₄O₄ : %C = 71,98 %H = 7,67 ; Trouv. %C = 71,66 %H = 7,67.

Préparation de 2c :

Préparé à partir du substrat **8** et du 4-iodo benzoate de méthyle en 24 h. Echelle : 0,226 g (1 mmol) de **8**. Purification sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/Ether = 60/40). On isole 0,191 g (53%) de **2c**. F=72-74 °C (non corrigé). IR (solution dans CCl₄) : 3040, 3010, 2940, 2840, 1725, 1600. RMN ¹H (300 Mz) : 1,18 à 1,27 (1H, m) ; 1,46 à 1,60 (3H, m) ; 1,95 à 2,03 (1H, m) ; 2,06 à 2,20 (2H, m) ; 2,32 à 2,44 (1H, m) ; 2,64 (1H, ddd, J = 6 ; 10 ; 12) ; 2,87 à 2,93 (1H, m) ; 2,94 (3H, s) ; 3,42 (1H, t, J = 10) ; 3,67 (3H, s) ; 3,89 (3H, s) ; 7,27 (2H, d, J = 8,3) ; 7,92 (2H, d, J = 8,3). RMN ¹³C (75 Mz) : 30,04 ; 31,53 ; 34,43 ; 39,39 ; 43,16 ; 49,26 ; 51,24 ; 51,99 ; 52,69 ; 54,42 ; 127,69 ; 128,02 ; 129,53 ; 149,37 ; 167,06 ; 170,09 ; 172,53. CPG/SM : 220°C (2 mn) puis 290°C à 10°C mn⁻¹/t_R = 7,4 mn ; 360 (M⁺, 16) ; 328 (14) ; 300 (12) ; 268 (16) ; 214 (88) ; 201 (100) ; 145 (13) ; 131 (15) ; 115 (12) ; 79 (12) ; 59 (14). ANAL : Calc. pour C₂₀H₂₄O₆ : %C = 66,66 %H = 6,66 ; Trouv. %C = 66,90 %H = 6,84.

Préparation de 2d :

Préparé à partir du substrat **8** et du trans β-iodo styrène en 57 h. Echelle : 0,226 g (1 mmol) de **8**. Purification sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/Ether : 80/20). On isole 0,066 g (20%) de **2d**. IR : 3040, 3010, 2940, 2850, 1725, 1590, 1115, 960, 745, 690. RMN ¹H (300 Mz): 1,14 à 1,34 (1H, m) ; 1,37 (3H, s) ; 1,78 à 1,84 (1H, m) ; 2,04 à 2,12 (2H, m) ; 2,22 à 2,37 (2H, m) ; 2,72 à 2,78 (1H, m) ; 2,94 à 3,01 (1H, t, J = 10) ; 3,40 (3H, s) ; 3,70 (3H, s) ; 6,02 (1H, dd, J = 8,7 ; 15,8) ; 6,27 (1H, d, J = 15,8) ; 7,14 à 7,32 (5H, m). RMN ¹³C (75 Mz) : 29,86 ; 31,63 ; 33,90 ; 36,15 ; 43,02 ; 47,03 ; 51,74 ; 52,60 ; 53,97 ; 63,10 ; 125,86 ; 126,88 ; 128,45 ; 129,06 ; 133,61 ; 137,39 ; 170,16 ; 172,73. CPG/SM : isotherme à 240°C, t_R = 5,3 mn ; 328 (M⁺, 28) ; 268 (9) ; 236 (14) ; 209 (17) ; 208 (58) ; 196 (44) ; 182 (22) ; 177 (14) ; 169 (100) ; 167 (29) ; 145 (13) ; 141 (26) ; 129 (42) ; 91 (56) ; 79 (22) ; 59 (47).

Préparation de 15 :

Préparé à partir du substrat 12 et de l'iodobenzène en 28 h. Echelle : 0,240 g (1 mmol) de 12. Purification sur gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/Ether : 90/10). On isole 0,079 g (25%) de 15. $F = 70-72^\circ\text{C}$ (non corrigé). IR (solution dans CCl_4) : 3040, 3020, 2940, 2845, 1725, 1595, 1125, 740, 695. RMN ^1H (300 Mz) : 1,22 à 1,34 (1H, m); 1,37 (3H, s); 1,54 à 1,77 (4H, m); 1,93 à 1,99 (1H, m); 2,20 (1H, dd, $J = 6$; 12); 2,42 à 2,53 (1H, m); 2,66 à 2,75 (1H, ddd, $J = 6$; 10; 12); 3,03 (3H, s); 3,04 (1H, t, $J = 10$); 3,72 (3H, s); 7,14 à 7,32 (5H, m). RMN ^{13}C (75 Mz) : 28,48; 32,30; 37,70; 37,81; 41,77; 50,62; 50,75; 51,18; 52,54; 60,15; 63,56; 126,01; 127,48; 128,13; 143,74; 170,09; 172,63. CPG/SM : 110°C (2 mn) puis 280°C à 10°C mn^{-1} / $t_{\text{R}} = 12,5$ mn; 316 (M^+ , 6); 256 (5); 224 (22); 196 (30); 157 (100); 128 (19); 115 (21); 91 (37); 79 (32); 59 (53); 41 (18). ANAL. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$: % C = 72,15 %H = 7,60. Trouv. %C = 71,86 %H = 7,60.

Détermination de la structure cristalline de 9b par diffraction X :

Des cristaux incolores ont été obtenus par évaporation lente à température ambiante d'une solution étherée. Les cristaux sont orthorhombiques, groupe d'espace Pbc a avec $a=13,724(1)$; $b=9,947(1)$; $c=25,085(2)$ Å, $V=3424,3(4)\text{Å}^3$, $M_{\text{r}}=316,38$ pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$, $D_{\text{x}}=1,23$ g.cm $^{-3}$, $Z=8$, $\mu(\lambda\text{CuK}\alpha)=7,0$ cm $^{-1}$.

Un cristal parallélépipédique de 0,5 mm x 0,4 mm x 0,1 mm a été étudié sur un diffractomètre Nonius CAD4 en rayonnement $\text{CuK}\alpha$ avec un scan ω - θ / 2θ et pour $1 < \theta < 73^\circ$. Les intensités diffractées ont été explorées pour 6124 réflexions d'un quart de la sphère limite ($-16 < h < 16, 0 < k < 11, 0 < l < 26$). Le regroupement des deux parties équivalentes a conduit à 3136 réflexions indépendantes dont 2286 ont été considérées observées [$I > 3\sigma(I)$].

La structure a été résolue à l'aide de MULTAN (14). Après affinement des atomes de carbone et d'oxygène les atomes d'hydrogène sont apparus sur la série différence consécutive. Ils ont été affectés du facteur d'agitation thermique équivalente de l'atome porteur. L'affinement final a concerné les coordonnées de tous les atomes et les paramètres β_{ij} des atomes de carbone et d'oxygène. L'indice R final est de 0,060 et l'indice pondéré de 0,063.

Les calculs ont été effectués à l'aide du système SDP Nonius (15) sur ordinateur DEC Micro VAX II. Les coordonnées atomiques et les paramètres d'agitation thermique isotrope équivalente sont donnés dans le tableau 1. Les principaux angles et longueurs de liaisons sont donnés dans les tableaux 2 et 3.

Matériel supplémentaire : liste de facteurs de structure, facteurs d'agitation thermique anisotrope, coordonnées des atomes d'hydrogène.

Tableau 1. Coordonnées atomiques et paramètres d'agitation thermique isotrope équivalente $B_{\text{eq}} = 4/3 \sum_i \sum_j \beta_{ij} a_i a_j$

Atome	x	y	z	$B_{\text{eq}}(\text{Å}^2)$
O1	1,0609(2)	0,0847(3)	0,3345(1)	5,94(7)
O2	0,9594(2)	0,2365(3)	0,2989(1)	4,21(6)
O3	0,7315(2)	0,1595(3)	0,3380(1)	5,22(7)
O4	0,8133(2)	0,0003(3)	0,2944(1)	4,75(6)
C1	0,9734(3)	0,2586(4)	0,4383(1)	3,36(7)
C2	0,8800(3)	0,2046(3)	0,4123(1)	3,20(7)
C3	0,8948(3)	0,1007(3)	0,3667(2)	3,38(7)
C4	0,9066(3)	-0,0337(2)	0,3974(2)	4,80(1)
C5	0,8322(4)	-0,0232(4)	0,4418(2)	5,70(1)
C6	0,8256(3)	0,1282(4)	0,4574(2)	4,29(9)
C7	0,8790(4)	0,1632(5)	0,5088(2)	6,60(1)
C8	0,9412(3)	0,2864(4)	0,4955(2)	5,10(1)
C9	1,0218(3)	0,3799(3)	0,4116(1)	3,14(7)
C10	1,1213(3)	0,3906(4)	0,4102(2)	3,98(8)
C11	1,1677(3)	0,5011(4)	0,3874(2)	4,35(9)
C12	1,1131(3)	0,6042(4)	0,3648(2)	3,94(8)
C13	1,0131(3)	0,5948(4)	0,3669(2)	4,08(8)
C14	0,9668(3)	0,4848(4)	0,3901(2)	3,79(8)
C15	1,1619(3)	0,7233(4)	0,3371(2)	5,70(1)
C16	0,9817(3)	0,1351(4)	0,3321(2)	3,99(8)
C17	1,0397(3)	0,2937(5)	0,2690(2)	6,00(1)
C18	0,8040(3)	0,0937(4)	0,3323(2)	3,55(8)
C19	0,7290(3)	-0,0258(5)	0,2618(2)	5,80(1)

Tableau 2. Principaux angles de liaisons (°)

C16-O2-C17	116,2(3)	C18-O4-C19	116,9(3)	C2-C1-C8	102,8(3)	C2-C1-C9	117,0(3)
C8-C1-C9	113,2(3)	C1-C2-C3	115,9(3)	C1-C2-C6	105,9(3)	C3-C2-C6	105,9(3)
C2-C3-C4	102,7(3)	C2-C3-C16	112,0(3)	C2-C3-C18	110,0(3)	C4-C3-C16	113,4(3)
C4-C3-C18	109,2(3)	C16-C3-C18	109,4(3)	C3-C4-C5	103,6(3)	C4-C5-C6	106,9(3)
C2-C6-C5	105,2(3)	C2-C6-C7	105,8(3)	C5-C6-C7	113,9(4)	C6-C7-C8	105,5(4)
C1-C8-C7	102,8(3)	C1-C9-C10	120,4(3)	C1-C9-C14	121,5(3)	C10-C9-C14	118,1(3)
C9-C10-C11	121,9(3)	C10-C11-C12	120,2(3)	C11-C12-C13	118,2(3)	C11-C12-C15	121,4(4)
C13-C12-C15	120,4(3)	C12-C13-C14	121,6(4)	C9-C14-C13	120,1(3)	O1-C16-O2	123,5(4)
O1-C16-C3	126,3(4)	O2-C16-C3	110,2(3)	O3-C18-O4	123,0(3)	O3-C18-C3	126,0(3)
O4-C18-C3	110,9(3)						

Tableau 3. Principales longueurs de liaisons (Å)

O1-C16	1,199(5)	O2-C16	1,343(5)	O2-C1	1,449(5)	O3-C18	1,199(4)
O4-C18	1,335(5)	O4-C19	1,441(5)	C1-C2	1,534(5)	C1-C8	1,527(6)
C1-C9	1,531(5)	C2-C3	1,556(5)	C2-C6	1,554(5)	C3-C4	1,552(5)
C3-C16	1,514(5)	C3-C18	1,518(5)	C4-C5	1,514(7)	C5-C6	1,558(6)
C6-C7	1,524(6)	C7-C8	1,530(7)	C9-C10	1,370(5)	C9-C14	1,397(5)
C10-C11	1,392(6)	C11-C12	1,391(6)	C12-C13	1,376(6)	C12-C15	1,528(6)
C13-C14	1,394(5)						

REFERENCES

- (1) Fournet, G. ; Balme, G. ; Gore, J., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 69 et *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7763.
- (2) Fournet, G. ; Balme, G. ; Gore, J. ; *Tetrahedron*, **1991**, 47, 6293.
- (3) Bouyssi, D. ; Balme, G. ; Fournet, G. ; Monteiro, N. and Gore, J. ; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6541.
- (4) Larock, R.C. et Baker, B.E. ; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 905.
- (5) L'insertion d'un organopalladique via la coordination par la face la moins encombrée a déjà été mise en évidence :
Torii, S. ; Okumoto, H. ; Akahashi, F. and Kotani, T., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8932.
Prashad, M. ; Tomesch, J.C. ; Wareing, J.R. ; Smith, H.C. and Cheon, S.H. ; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2877.
Larock, R.C. and Gong, W.H. ; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 407.
- (6) Salomon, R.G. ; Ghosh, S. ; Zagorski, M. and Reitz, M. ; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 829.
- (7) Pearson, A.J. ; Chen, Y.S. ; Han, G.R. ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1985**, 267.
- (8) Gemal, A.L. and Luche, J.L. ; *J. Amer. Chem. Soc.* ; **1981**, 103, 5454.
- (9) Naercker, A. and Geuss, R. ; *Chem. Ber.* ; **1973**, 106, 773.
- (10) Godleski, S.A. ; Heacock, D.J. ; Meinhart, J.D. and Van Wallendael, S. ; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2101.
- (11) Sheng, M.N., *Synthesis*, **1972**, 194.
- (12) Pearson, A.J. and Hsu, S.Y. ; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2505.
- (13) Motherwell, W.D.S. and Clegg, W., PLUTO : Program for plotting molecular and crystal structure. Univ. of Cambridge, England.
- (14) Main, P. ; Hull, S.E. ; Lessinger, L. ; Germain, G. ; Declercq, J.P. and Woolfson, M.M. (1978). MULTAN78 : A system of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data. Univs of York, England and Louvain, Belgium.
- (15) Frenz, B.A. and Associates Inc. **1982**. SDP Structure Determination Package. College Station, Texas, USA.