

INSERTION INTRAMOLECULAIRE SELECTIVE DE CARBENOIDE MALONIQUE SUR LA LIAISON

C - H TERTIAIRE D'UN CARBONE ASYMETRIQUE AVEC RETENTION DE CONFIGURATION.

H. Ledon, G. Linstrumelle et S. Julia

Laboratoire de Synthèse de Produits Naturels \*, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris, France.

(Received in France 24 November 1972; received in UK for publication 30 November 1972)

Des réactions d'insertion sur des liaisons C-H aliphatiques non activées sont actuellement connues pour les carbènes et carbénoides issus de diazocétones et de diazoamides, mais les réactions analogues des diazoesters ont été encore peu étudiées <sup>1)</sup>. Comme les diazomalonates d'alkyle ont montré par irradiation une sélectivité notable pour l'insertion sur des liaisons C-H tertiaires de solvants hydrocarbonés <sup>2)</sup>, nous pouvions espérer augmenter cette sélectivité lorsque les deux centres réactionnels sont voisins et préparer ainsi par réaction intramoléculaire des butyrolactones substituées.

La décomposition du diazomalonate mixte de méthyle et d'isobutyle 1 a été étudiée dans différentes conditions et les résultats obtenus sont exposés dans le tableau:

Solvant	Conditions	Température	Rendements %	
			<u>2</u>	<u>3</u>
Freon TF	h $\nu$	20°C	traces	
CCl <sub>4</sub>	h $\nu$	20°C	traces	41 ( <u>3b</u> )
Benzène		140°C	4	16 ( <u>3a</u> )
Benzène	CuCN	140°C	14	31 ( <u>3a</u> )
Benzène	Cu	140°C	30	10 ( <u>3a</u> )
Chlorobenzène	Cu	131°C	62	

Par irradiation dans des solvants ne contenant pas d'hydrogène, on n'observe que des traces de butyrolactone 2.

Comme les conditions expérimentales étaient importantes pour orienter la réactivité des diazomalonates <sup>3,4)</sup>, nous avons étudié la décomposition catalytique du diazoester 1. Dans le benzène, en présence de poudre de cuivre ou de ses sels, on obtient la butyro-

\* Equipe de Recherche du C. N. R. S.

lactone 2 (14 à 30 %) accompagnée de produit d'insertion sur le solvant 3 a <sup>5</sup>). Afin d'éviter la formation de produits parasites, on peut opérer dans le chlorobenzène à reflux qui s'est montré un très bon solvant pour ce type de réaction; on obtient alors 62 % de butyrolactone 2 cristalline.

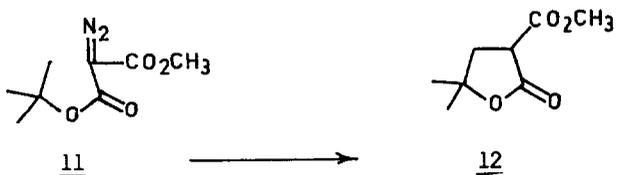
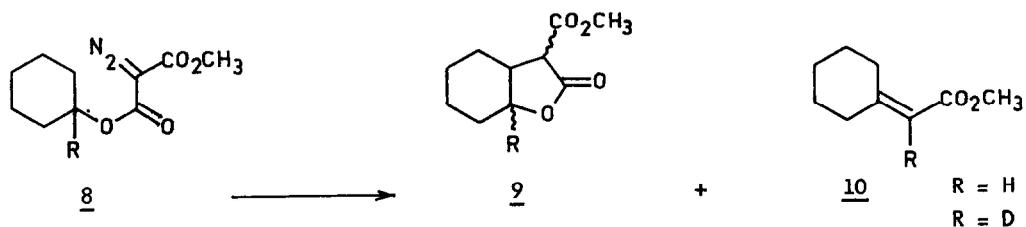
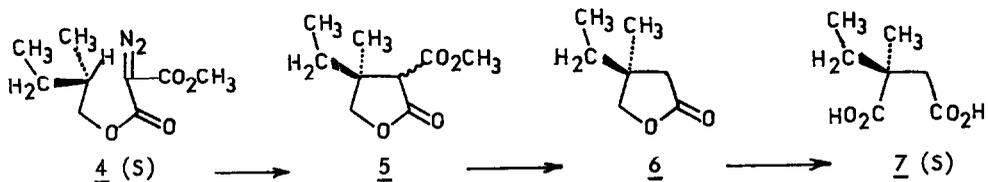
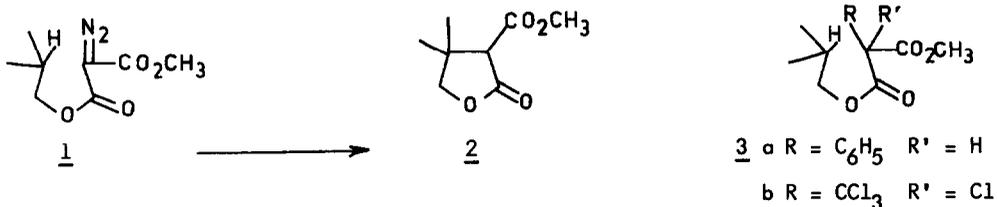
Nous avons ensuite étudié cette réaction sur une molécule possédant un centre chiral afin de voir si l'insertion du carbénoïde, en présence de sels de cuivre, pouvait se faire avec rétention de configuration <sup>6</sup>).

La décomposition du (S)(+) diazomalonate mixte de méthyle et de méthyl-2 butyle 4  $[\alpha]_D^{22,5} = + 3,8^\circ$  (c = 3,4,; CHCl<sub>3</sub>) <sup>7</sup>) au reflux du chlorobenzène, en présence de sulfate de cuivre anhydre, conduit à un mélange des éthyl-3 méthyl-3 méthoxycarbonyl-2 butyrolactones 5 avec 47,5 % de rendement,  $[\alpha]_D^{23,5} = - 5,5^\circ$  (c = 2,7; CHCl<sub>3</sub>). Par saponification et décarboxylation, on obtient la lactone 6  $[\alpha]_D^{24} = + 15,7^\circ$  (c = 3,3; CHCl<sub>3</sub>). L'oxydation de cette dernière à 60°C par l'acide nitrique pur en présence de bichromate de potassium, conduit à un acide (-) éthyl-2 méthyl-2 succinique 7,  $[\alpha]_D^{22} = - 11,28^\circ$  (c = 5, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH absolu). Le pouvoir rotatoire de l'acide R (+) éthyl-2 méthyl-2 succinique optiquement pur étant  $[\alpha]_D^{22} = + 11,38^\circ$  (c = 5, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH absolu) <sup>8</sup>), l'échantillon de diacide que nous avons obtenu possède donc la configuration S et l'insertion a procédé avec rétention de configuration.

Si la liaison C - H convenablement située par rapport au groupement diazo n'est pas tertiaire, nous avons trouvé que les rendements de cyclisation par insertion sont faibles:

- le diazomalonate mixte de méthyle et de cyclohexyle 8(R = H) par chauffage dans le chlorobenzène à reflux en présence de sulfate de cuivre anhydre, conduit à un mélange de deux des isomères de la lactone 9 (R = H) (5%) et de cyclohexylidène acétate de méthyle 10 (R = H) (30%). Ce dernier ester provient probablement de l'insertion du carbénoïde sur l'hydrogène tertiaire puis décarboxylation de la β-lactone ainsi formée. En effet, par décomposition du diazomalonate deutérié 8 (R = D), on obtient l'ester deutérié 10 (R = D).

- le diazomalonate mixte de méthyle et de tertio-butyle 11, par chauffage dans le chlorobenzène en présence de sulfate de cuivre anhydre, donne la diméthyl-4,4 méthoxycarbonyl-2 butyrolactone 12 avec 11 % de rendement.



En conclusion, il est possible de fonctionnaliser sélectivement des liaisons C - H tertiaires non activées par insertion intramoléculaire de dialkoxycarbonyl-carbénoides. De plus, la rétention de configuration observée permet de synthétiser des substances optiquement pures.

Les auteurs remercient Monsieur le Professeur A. Horeau ainsi que Monsieur et Madame J.P. Guetté pour les conseils qu'ils leur ont donnés au sujet de la détermination du pouvoir rotatoire de l'acide éthyl-2 méthyl-2 succinique.

#### REFERENCES

1. diazocétones, voir par exemple: E. Wenkert, B. Mylari et L.L. Davis, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 3870 (1968); U.R. Ghatak et S. Chakrabarty, ibid. **94**, 4756 (1972); diazoamides: E.J. Corey et A.M. Felix, ibid. **87**, 2518 (1965); R.R. Rando, ibid. **94**, 1629 (1972); diazoesters: W. Kirmse, H. Dietrich et H.W. Bücking, Tetrahedron Letters, 1833 (1967); J.A. Kaufman et S.J. Weininger, Chem. Comm. 593 (1969); G. Lowe et J. Parker, Chem. Comm. 577 (1971); D.M. Brunwin, G. Lowe et J. Parker, J. Chem. Soc. (C) 3756 (1971).
2. W. von E. Doering et L.H. Knox, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 1989 (1961).
3. H. Ledon, G. Cannic, G. Linstrumelle et S. Julia, Tetrahedron Letters, 3971 (1970).
4. S. Julia, H. Ledon et G. Linstrumelle, C.R. Acad. Sci. (C) **272**, 1898 (1971).
5. Tous les produits mentionnés ont donné des spectres I.R., R.M.N. et de masse en accord avec les structures proposées. Les lactones 2, 5, 6, 9 et 12 ont été identifiées par comparaison de leurs propriétés physiques et spectrales avec des échantillons authentiques préparés par des voies non ambiguës.
6. Peu d'études ont encore jusqu'à présent porté sur la stéréochimie de l'insertion des carbènes et carbénoides sur des liaisons C - H portées par un carbone chiral: voir les références indiquées par W. Kirmse, Carbene, Carbenoide und Carbenanaloge, Verlag Chemie, 1969, p. 55; D. Seyferth et Ying Ming Cheng, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 4072 (1971).
7. Le diazomalonate 4 a été préparé à partir du S (-) méthyl-2 butanol Fluka n° 65980. La configuration absolue de cet alcool a été déterminée par K. Freudenberg, W. Lwowski et H. Hohmann, Ann. Chem. **594**, 76 (1955).
8. Le pouvoir rotatoire, relevé dans la littérature, est donné dans le chloroforme et le signe de la rotation varie avec la concentration; aussi convient-il de le mesurer dans l'alcool absolu où cette anomalie disparaît; D. Boucherot, J.P. Guetté et A. Horeau, communication privée.