

## SUBSTITUTION D'ACETATE ALLYLIQUE FONCTIONNEL PAR DES COMPOSES $\beta$ -DICARBONYLES EN MILIEU BASIQUE : SYNTHÈSE DE $\delta$ -DICÉTONES

Rafik GATRI\* et Mohamed Moncef EL GAÏED

*Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique  
Université de Tunis El Manar, Faculté des Sciences de Tunis Campus Universitaire, 2092 Tunis, Tunisie*

(Reçu le 28 Mai 2013, accepté le 20 Juin 2013)

**Résumé :** Selon la nature de la base, la 2-acétoxyméthylcyclopenténone **2a** réagit régiosélectivement avec des composés  $\beta$ -dicarbonylés pour conduire à des  $\delta$ -dicétones **3** et **4**.

**Mots Clés :** Acétate de Baylis-Hillman, 1-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-énone,  $\delta$ -dicétones

**Abstract :** Depending on the nature of the base, 2-acétoxyméthylcyclopenténone **2a** reacts regioselectively with  $\beta$ -dicarbonyl compounds to provide  $\delta$ -diketones **3** and **4**.

**Key words :** Baylis-Hillman acetate, 1-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-enone,  $\delta$ -diketones,

### INTRODUCTION

Compte tenu de leur importance synthétique et leur utilisation comme précurseurs potentiels de molécules biologiquement actives [1-8], les énones cycliques  $\beta'$ -fonctionnelles de type **1a,b** ont connu depuis les années 70 un essor sans précédent tant du côté de la synthèse que celui des applications. Les groupes fonctionnels exocycliques tels que l'hydroxyméthyle ou l'acétate correspondant ont marqué la réactivité électrophile respective des adduits de Baylis-Hillman **1a,b** [1-13] et **2a,b** [1-14]. Ainsi, l'introduction d'autres groupes fonctionnels en position  $\beta'$  sur de tels substrats est de nature à élargir le champ d'application de ces adduits qui offriront de nouvelles possibilités de synthèse. Récemment, il a été montré que la réaction de la 2-hydroxyméthylcyclohexénone **1b** (Schéma 1) avec les composés 1,3-dicarbonylés en présence de triéthylamine est régiosélective et conduit aux  $\delta$ -dicétones correspondantes [14a] (Tableau 1). En présence des mêmes réactifs, l'acétate allylique **2b** fournit en présence de  $K_2CO_3$  à reflux de l'éthanol et dans un seul «pot», selon un tandem réactionnel : substitution nucléophile  $S_N2$ -intracyclisation et clivage, des diénones bicycliques [14b,c].



Schéma 1

### RESULTATS ET DISCUSSIONS

Dans cette optique de travail tendant à valoriser les acétates de Baylis-Hillman de type **2a**, nous avons examiné sa réaction de substitution nucléophile par des composés  $\beta$ -dicarbonylés en

\* Corresponding author. e-mail: rafik.gatri@gmail.com

milieu basique dans le but d'accéder à des  $\delta$ -dicétones de type **4a-e**. Celles-ci ont été peu décrites dans la littérature [14-20], alors que leurs structures particulièrement caractérisées par la coexistence de deux carbonyles aliphatique et alicyclique, n'ont pas fait preuve d'intenses applications synthétiques et demeurent, à notre connaissance, peu étudiées [15, 19-20].

Dans une première tentative, nous avons envisagé dans les conditions stœchiométriques, la réaction de couplage de l'acétate **2a** avec l'acétylacétone en présence de triéthylamine à reflux de l'éthanol pour isoler un mélange de trois produits **3a<sub>1</sub>-a<sub>3</sub>** résultant respectivement de la substitution du groupement acétoxy **3a<sub>1</sub>** accompagné de sa forme énolique **3a<sub>2</sub>** ainsi que du composé de la *bis*-alkylation **3a<sub>3</sub>** (Schéma 2, Tableau 1). Cette *bis*-alkylation semble être inévitable même si l'acétate allylique **2a** est utilisé en grand défaut par rapport à l'acétylacétone.

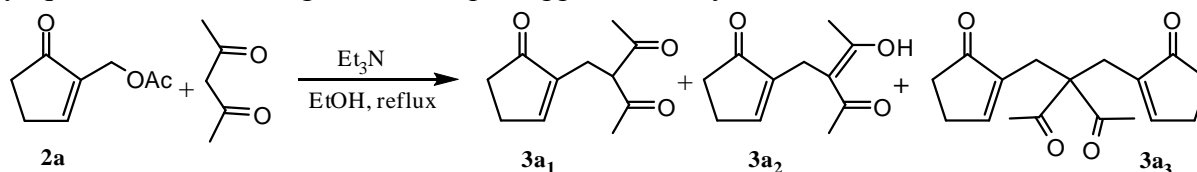


Schéma 2

Par ailleurs dans les mêmes conditions opératoires précédentes, lorsque la  $\beta$ -dicétone n'est autre que la 4-phénylbutane-2,4-dione, la réaction suit un autre chemin pour conduire au produit majoritaire **3b** résultant de la substitution nucléophile accompagnée de la  $\delta$ -dicétone **4b** provenant de la réaction de déacylation partielle de **3b** (Schéma 3 et Tableau 1).

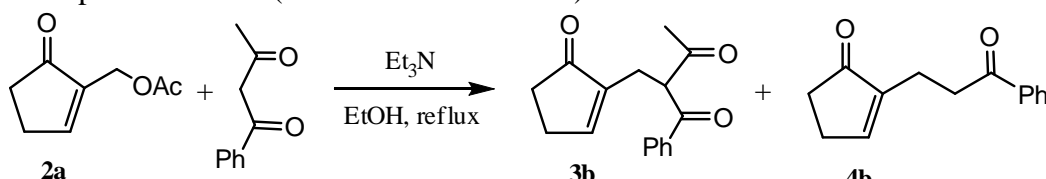


Schéma 3

Curieusement, la réaction de déacylation totale a été observée lors de l'utilisation de la 1,1,1-trifluoropentane-2,4-dione pour isoler la  $\delta$ -dicétone **4c** en l'absence de l'intermédiaire hypothétique **3c** (Schéma 4, Tableau 1).

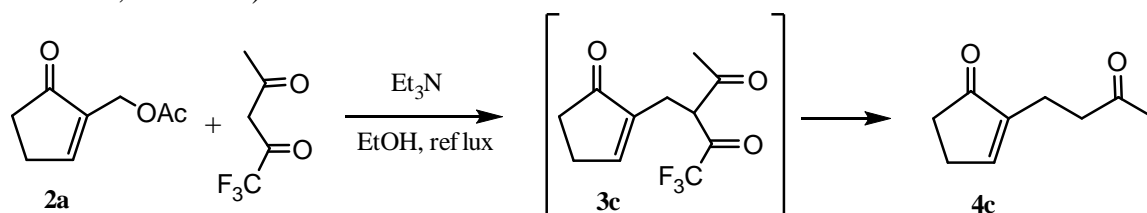


Schéma 4

A l'inverse des  $\beta$ -dicétones, les  $\beta$ -cétocesters conduisent uniquement aux produits de la substitution du groupe acétoxy **3d-e** (Schéma 5, Tableau 1).

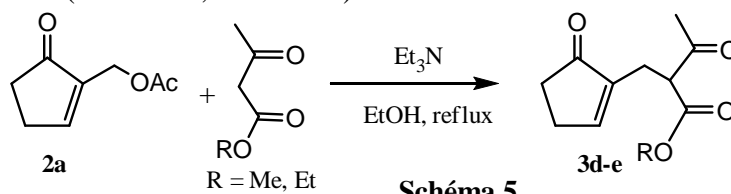
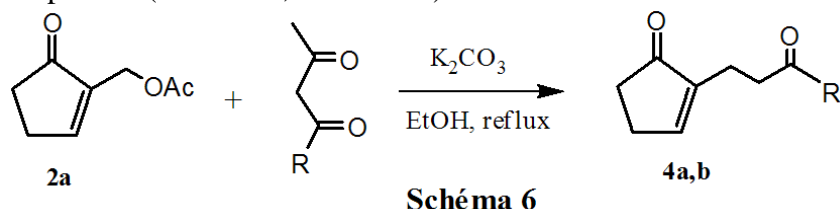


Schéma 5

**Tableau I :** Réaction de l'acétate **2a** avec des composés  $\beta$ -dicarboxylés en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$ 

Composé $\beta$ -dicarboxylé	Produit	Rdt (%)	Rdt (%)
Pentane-2,4-dione	<b>3a<sub>1-2</sub></b>	41	-
1-Phénylbutane-1,3-dione	<b>3b, 4b</b>	68	28
1,1,1-Trifluoropentane-2,4-dione	<b>4c</b>	-	35
3-Oxobutanoate de méthyle	<b>3d</b>	50	-
3-Oxobutanoate d'éthyle	<b>3e</b>	52	-
Pentane-2,4-dione	<b>3a<sub>3</sub></b>	20	-

La sélectivité de la réaction de substitution de l'acétate allylique **2a** par des dérivés carbonylés en vue d'obtenir des  $\delta$ -dicétones **4** est rendue possible en utilisant comme base minérale, le carbonate de potassium anhydre. En effet, nous avons observé une déacylation totale des intermédiaires hypothétiques **3** dans le cas de l'acétylacétone, la 1,1,1-trifluoropentane-2,4-dione et la 4-phénylbutane-2,4-dione pour conduire à reflux de l'éthanol, à une variété de  $\delta$ -dicétones **4** avec des rendements acceptables (Schéma 6, Tableau 2).


**Tableau 2 :** Réaction de l'acétate **2a** avec des composés  $\beta$ -dicarboxylés en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 

Composés $\beta$ -dicarboxylés	R	R'	$\delta$ -Dicétonone	Rdt (%)
Pentane-2,4-dione	Me	Me	<b>4a</b>	51
1-Phénylbutane-1,3-dione	Ph	Ph	<b>4b</b>	55
1,1,1-Trifluoropentane-2,4-dione	$\text{CF}_3$	Me	<b>4a</b>	45

## CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons mis au point une méthode simple permettant d'accéder à une série de  $\delta$ -dicétones de types **3** et **4**. Actuellement, nous poursuivons ce travail dans le but de mettre en évidence le potentiel synthétique des adduits **3a-e** et **4a-b**.

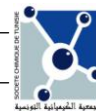
## PARTIE EXPERIMENTALE

### Appareillage

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution dans le  $\text{CDCl}_3$  sur un spectrographe Bruker AC 300 MHz ( $^1\text{H}$ ) et 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Le TMS est pris comme référence interne. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm et les constantes de couplages en Hz. Les multiplicités des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quartet, m : multiplet. Les spectres IR ont été réalisés dans le  $\text{CHCl}_3$  sur un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000 PC à transformée de Fourier dont la précision de mesure est de  $4\text{ cm}^{-1}$  dans le domaine  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ . Les nombres d'ondes sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ . Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Hewlett Packard 5989A à impact électronique (70 eV). Les produits sont dosés sur un analyseur automatique type SCA-CHN à détecteur de conductimètre thermique : catharomètre. L'avancement et la fin de la réaction sont contrôlés par chromatographie sur couche mince.

### Mode opératoire Générale

Dans un ballon à col rodé équipé d'un réfrigérant et d'une garde desséchante, on introduit 10 mL d'éthanol absolu, 5 mmol du composé **2a**, 5 mmol du composé 1,3-dicarbonylé et 5 mmol de triéthylamine



anhydre puis on chauffe. Le mélange est ensuite porté au reflux d'éthanol. L'avancement et la fin de la réaction sont contrôlés par CCM. Après évaporation de l'éthanol, on ajoute 20 mL de dichlorométhane, on neutralise avec une solution d'acide chlorhydrique 2M et on lave successivement avec une solution de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$ . Le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice.

### 2-(2-Acétyl-3-oxobutyl)cyclopent-2-én-1-one et sa forme énolique 3a<sub>1</sub> et 3a<sub>2</sub>

**IR**( $CHCl_3$ ) : 3490  $cm^{-1}$  ; 1692  $cm^{-1}$  ; 1683  $cm^{-1}$  ; 1672  $cm^{-1}$ . **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 16.75 (s, 1H) ; 7.40 (m, 1H) ; 7.23 (m, 1H) ; 4.03 (t, J = 7 Hz, 1H) ; 3.11 (AB, 2H) ; 2.73-2.70 (m, 2H) ; 2.63-2.57 (m, 4H) ; 2.49-2.34 (m, 4H) ; 2.20 (s, 9H) ; 2.05 (s, 3H). **RMN**  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ ) : 208.9 ; 208.8 ; 203.1 ; 191.2 ; 157.7 ; 144.3 ; 141.8 ; 106.3 ; 65.3 ; 34.4 ; 34.0 ; 29.0 ; 26.3 ; 26.1 ; 23.1 ; 22.7. **SM (m/z)** : 43 (95) ; 109 (100) ; 152 (33) ; 194 ( $M^+$  ; 0.018).

$C_{11}H_{14}O_3$  : calculé : C, 68.02; H, 7.27; trouvé : C, 67.97; H, 7.33

### Le produit de la bisalkylation 3a<sub>3</sub>

**IR**( $CHCl_3$ ) : 1680  $cm^{-1}$  ; 1665  $cm^{-1}$ . **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.36 (m, 2H) ; 2.79 (m, 4H) ; 2.78 (m, 4H) ; 2.57-2.32 (m, 4H) ; 2.19 (m, 6H). **RMN**  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ ) : 208.9 ; 205.7 ; 161.0 ; 140.2 ; 69.1 ; 33.5 ; 27.0 ; 26.6 ; 25.3. **SM (m/z)** : 43 (100) ; 109 (42) ; 151 (33) ; 203 (19) ; 228 (66) ; 245 (40) ; 288

$C_{17}H_{20}O_4$  : calculé : C, 70.81; H, 6.99; trouvé : C, 70.74; H, 7.05

### 2-(2-Benzoyl-3-oxobutyl)cyclopent-2-én-1-one 3b

**IR**( $CHCl_3$ ) : 1710  $cm^{-1}$  ; 1686  $cm^{-1}$  ; 1672  $cm^{-1}$ . **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 8.05-7.29 (m, 6H) ; 4.91 (t, 1H, J = 7.1 Hz) ; 2.86 (m, 2H) ; 2.50 (m, 1H) ; 2.33 (m, 2H) ; 2.14 (s, 3H). **RMN**  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ ) : 209.7 ; 202.9 ; 196.2 ; 161.0 ; 142.2 ; 136.0 ; 133.8 ; 128.8 ; 128.7 ; 59.6 ; 34.4 ; 28.8 ; 26.6 ; 24.6. **SM (m/z)** : 43 (20) ; 77 (48) ; 105 (100) ; 196 (11) ; 213 (8) ; 256 ( $M^+$  ; 2).

$C_{16}H_{16}O_3$  : calculé : C, 74.98; H, 6.29; trouvé : C, 74.92; H, 6.34

### 2-(2-Acétyl-2-carbométhoxyéthyl)cyclopent-2-én-1-one 3d

**IR**( $CHCl_3$ ) : 1744  $cm^{-1}$  ; 1715  $cm^{-1}$  ; 1698  $cm^{-1}$ . **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.41 (m, 1H) ; 3.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H) ; 3.72 (s, 3H) ; 2.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H) ; 2.57 (m, 2H) ; 2.40 (m, 2H) ; 2.25 (s, 3H). **RMN**  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ ) : 209.1 ; 201.9 ; 169.3 ; 160.2 ; 140.0 ; 56.9 ; 52.3 ; 34.2. **SM (m/z)** : 43 (100) ; 79 (42) ; 108 (90) ; 135 (59) ; 168 (35) ; 210 ( $M^+$  ; 0.5).

$C_{11}H_{14}O_4$  : calculé : C, 62.85; H, 6.71; trouvé : C, 62.80; H, 6.76

### 2-(2-Acétyl-2-carbéthoxyéthyl)cyclopent-2-én-1-one 3e

**IR**( $CHCl_3$ ) : 1739  $cm^{-1}$  ; 1713  $cm^{-1}$  ; 1700  $cm^{-1}$ . **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.40 (m, 1H) ; 4.1 (m, 2H) ; 2.25 (s, 3H) ; 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **RMN**  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ ) : 209.0 ; 201.9 ; 168.8 ; 160.1 ; 142.7 ; 61.3 ; 57.0 ; 34.5 ; 28.9 ; 26.4 ; 23.4 ; 13.8.

$C_{12}H_{16}O_4$  : calculé : C, 64.27; H, 7.19; trouvé : C, 64.21; H, 7.24

### 2-(3-Phényl-3-oxopropyl)cyclopent-2-én-1-one 4b

**IR**( $CHCl_3$ ) : 1689  $cm^{-1}$  ; 1650  $cm^{-1}$ . **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.96-7.28 (m, 6H) ; 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H) ; 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H) ; 2.55 (m, 2H) ; 2.40-2.37 (m, 2H). **RMN**  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ ) : 209.7 ; 199.0 ; 158.9 ; 144.8 ; 136.6 ; 133.0 ; 128.5 ; 127.9 ; 36.2 ; 34.5 ; 26.5 ; 19.7. **SM (m/z)** : 51 (19) ; 77 (54) ; 105 (100) ; 196 (4) ; 214 ( $M^+$  ; 22).

$C_{14}H_{14}O_2$  : calculé : C, 78.48; H, 6.59; trouvé : C, 78.42; H, 6.63

### 2-(3-oxobutyl)cyclopent-2-én-1-one 4a = 4c

**IR**( $CHCl_3$ ) : 1684  $cm^{-1}$  ; 1670  $cm^{-1}$ . **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.35 (m, 1H) ; 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H) ; 2.56 (m, 2H) ; 2.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H) ; 2.38 (m, 2H) ; 2.14 (s, 3H). **RMN**  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ ) : 209.7 ; 207.7 ; 158.7 ; 144.7 ; 41.2 ; 34.6 ; 29.8 ; 29.3 ; 19.3. **SM (m/z)** : 81(39) ; 95 (29) ; 109 (100) ; 152 ( $M^+$  ; 41). **SM (m/z)** : 81 (39) ; 95 (29) ; 109 (100) ; 152 ( $M^+$  ; 41).

$C_9H_{12}O_2$  : calculé : C, 71.03; H, 7.95; trouvé : C, 70.98; H, 8.01

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Smith, A. B., III; Wexler, B. A.; Slade, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21(34), 3237-3240.
- [2] a) Smith, A. B., III; Branca, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 24, 7767-7768. b) Smith, A. B., III; Branca, S. J.; Pilla, N. N.; Guaciaro, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1855-1869.
- [3] akao, I.; Kunimoto, K.; Masanobu, S.; Kiyohiro, N.; Takemitsu N. *Chem. Abstr.* **1987**, 106, 49660m.
- [4] Kabat, M. M.; Kiegel, N.; Cohen, K. T.; Wovkulich, P. M.; Malmas, Uskokovic, M., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 118-124.
- [5] Smith, A. B., III; Dorsey, B. D.; Ohba, M.; Lupo, A. T.; Malamas, M. S., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4314-4325.
- [6] Banwell, G. B., Crasto, C. F., Easton, C. J., Karoli, T., March, D. R., Nairin, M.R.O'Hanlon, P. J., Oldman, M. D., Willis, A. C., Yue, Weimin, *Chem. Commun.*, **2001**, 2210-2211.
- [7] a) Gatri, R., Rezgui, F., El Gaïed, M. M., *J. Chem. Research (S)*, **2002**, 366. *J. Chem. Research (M)*, **2002**, 879. b) Gatri, R., El Gaïed, M. M., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7835. c) Gatri, R., Rezgui, F., El Gaïed, M. M., *Journal de la Societe Chimique de Tunisie* **2006**, 8(2), 167-173.
- [8] Joseph, E., Eiseman J. L., Hamilton D. S. Hamilton, Wang, H., Tak, H., Ding Z., Ganem, B., Creighton, D. J., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 194-196. A. Kar, N. P. Argade, *Synthesis*, **2005**, 1234.
- [9] Hamilton, D. S., Zhang, X., Ding, Z., Hubatsch, I., Mannervik, B., Houk, K. N., Ganem, B., Creighton, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 125, **2003**, 15049-15058.
- [10] Chapuis, C., Büchi, G. H., Wüest, H. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, 88, 3069-3088.
- [11] Ishizaki, M., Niimi, Y., Hoshino, O., Hara, H., Takahashi, T., *Tetrahedron* **2005**, 61, 4053-4065.
- [12] Bourgeois, D., Craig, D., Grellepois, F., Mountford, D. M., Stewart, A. J. W., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 483-495
- [13] Handy, S. T., Omune, D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1366-1371.
- [14] a) O. Mhasni, F. Rezgui, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 6322-6326. b) Regui, F., El Gaïed, M. M., *Tetrahedron* **1997**, 53, 15711-15716. c) Regui, F., El Gaïed, M. M., *J. Chem. Research (S)*, **1999**, 510-511.
- [15] Spencer, T. A., Baldwin, S. T., Schmiegel, K. K., *J. Org. Chem.*, **1964**, 30, 1294-1295.
- [16] Abe, K., Tsugoshi, T., Nakamura, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 3351-3352.
- [17] Minami, I., Nisar, M., Yuhara, M., Shimizu, I., Tsuji, J., *Synthesis*, **1987**, 11, 992-998.
- [18] Groesbeek, M., Robijn, G. W., Lugtenburg, J., *Receuil des travaux Chimiques des Pays- Bas*, **1992**, 111, 92-98.
- [19] Sant, M. P., Smith, W; B., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2415-2423.
- [20] Dyker, G., Markwitz, H., Henkel, G., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2415-2423.