

Louis Cottier et Gérard Descotes*

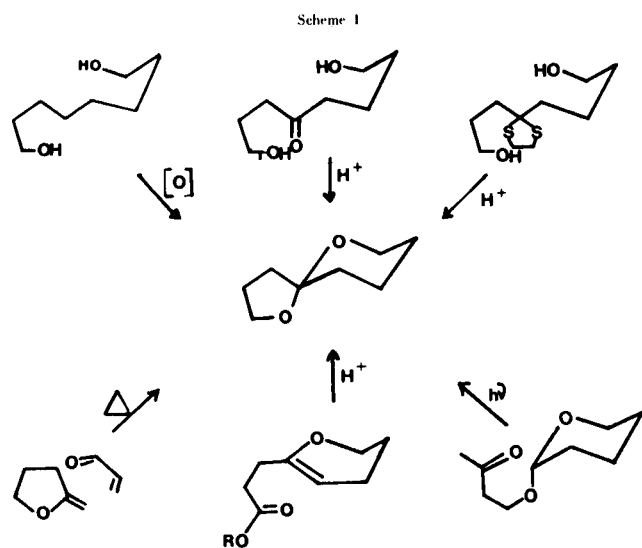
Laboratoire de Chimie Organique II, ERA CNRS 689, ESCIL, Université Claude Bernard Lyon I, 69621 Villeurbanne, France
Reçu le 9 Mars 1977

L'irradiation photochimique de cétoacétals insaturés **4** conduit à des hydroxyspirocétals insaturés isomères **6** qui évoluent par hétérocyclisation en polyéther tricyclique de type **7**.

J. Heterocyclic Chem., **14**, 1271 (1977)

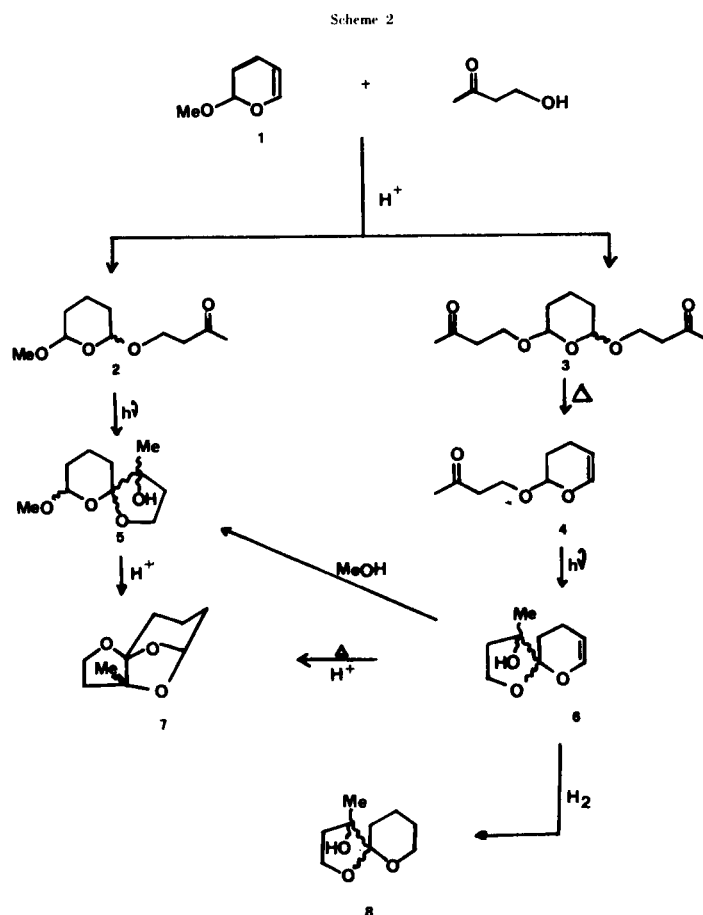
Le système spirocétalique est rencontré dans divers produits naturels tels que, par exemple, sapogénines (**1**) et polyéthers antibiotiques (**2**). Les synthèses de telles structures ont été précédemment obtenues selon trois types de procédés: - double hétérocyclisation d' ω - ω' diols (**3**), de céto-diols (**4**) ou de leurs éthylène thiocétals (**5**). - simple hétérocyclisation par synthèse diénique à l'aide d'éthers vinyliques juxtacycliques (**6**) ou par addition ionique sur des systèmes dihydropyranniques (**7**). - carbocyclisation de cétoacétals en alcools spiranniques par voie photochimique (**8**).

Ces différentes synthèses sont résumées dans le schéma 1.



La formation de dioxaspirannols à partir de cétoacétals par voie photochimique avec de bons rendements (**8**) permettait d'envisager une extension de cette réaction à des systèmes plus complexes si le squelette hétérocyclique initial était fonctionnalisé. Les essais effectués dans ce but constituent l'objet de ce mémoire. Le schéma 2 résume les principales réactions réalisées pour la synthèse de dioxaspirannols insaturés.

L'addition en milieu acide de l'hydroxy-4 butanone 2 sur le méthoxy-6- Δ -2 dihydropyranne (**1**) conduit à des mélanges de cétoacétals formés de **2** et **3**. La formation de **3** peut être favorisée par distillation progressive du méthanol formé pour aboutir à un mélange contenant 14% de **2** et 75% de **3**. Les deux formes stéréoisomères *cis* et



trans de **3** déterminées par rmn sont respectivement de 15 et 85%. La distillation du mélange brut de **2+3** provoque une transformation partielle de **3** en un cétoacétal insaturé **4** à conformation axiale privilégiée, confirmée comme pour d'autres acétals dihydropyranniques (**9**), par rmn ($\delta = 4,95$ ppm, H₆, t, JW_{1/2} = 6 Hz). Cette distillation ne provoque qu'une dégradation limitée de **2** en **1**.

L'hydrogénation catalytique de **4** conduit au cétoacétal tétrahydropyrannique déjà connu (**8**) et confirme ainsi la structure du cétoacétal insaturé **4**.

La photolyse du cétoacétal insaturé **4** conduit aux spirocétals insaturés **6** *cis* et *trans* (rendement: 42%) dont le traitement acide ou thermique permet d'obtenir le dérivé tricyclique **7** synthétisé selon une autre voie (**8**). En effet, les cétoacétals **2** donnent par photolyse les

stéréoisomères de **5** (également obtenus par addition de méthanol sur **6**) qui par traitement acide se transforment par alcoolyse intramoléculaire en **7**.

Seul l'isomère **6 trans** a pu être isolé et identifié. Comme pour le dioxaspiroalcanol **8** correspondant (**8**), le spectre ir présente une large bande hydroxyle à 3400 cm^{-1} et les déplacements respectifs des groupes méthyles et hydroxyles ($\delta = 1,25$ et $2,35$ ppm) en rmn sont similaires à ceux de **8**.



De plus, l'hydrogénation catalytique de **6 trans** et d'une fraction enrichie en **6 cis** conduit bien aux composés saturés **8** déjà obtenus (**8**) et confirme également la structure des spirocétales insaturés **6**. En outre, l'isomère **6 cis** se cyclise très facilement en méthyl-5 trioxa-2,6,11 tricyclo[5.3.1.0¹⁻⁵]undécane (**7**) dont les données spectrales confirment la structure (partie expérimentale). Cette cyclisation s'effectue plus lentement à partir de l'isomère **6 trans** qui donne également de faibles quantités de **6 cis** par isomérisation. Ce composé peut être considéré comme un dérivé cétales des dioxa-6,8bicyclo[3,2,1]octanes dont l'intérêt a récemment été indiqué en série non glucidique pour de nombreux produits naturels (**10**).

Ainsi, la fonctionnalisation du système spirocétales par des groupes acétaliques (**5**) ou éthyléniques (**6**) permet d'envisager une extension de ce type de synthèse photochimique pour l'obtention d'analogues structuraux de composés polycycliques ionophores (de type Nigericine, Grisorixine, etc.) (**2c**).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les irradiations ont été réalisées selon la méthode précédemment décrite (**8**) en solution dans le benzène anhydre (concentration 0,05 M/l) avec une lampe Hanovia moyenne pression de 450 watts, munie d'un filtre vycor. L'évolution de la réaction est suivie par cpv (Degs 15%, 2m, 170°) et les pourcentages de produits formés sont obtenus par comparaison avec des solutions étalons de produits purs. Les spectres ir et rmn ont été tracés à température ambiante avec un Perkin Elmer 237 et un Varian A-60. Les séparations chromatographiques ont été réalisées en faisant passer environ 5 g de produit brut sur 150 g de silice (Merck, 0,040-0,60 mm) contenus dans une colonne de 50 cm (ϕ : 3,5 cm).

(Oxo-3 butyloxy)-2 méthoxy-6 tétrahydropyranne (**2**).

Ce composé a été synthétisé selon (**8**).

Di(Oxo-3 butyloxy)-2,6 tétrahydropyranne (**3**) *cis + trans*.

Le dicétoacétal **3** est obtenu par addition de **1** (0,22 M) sur un excès d'hydroxy-4 butanone-2 (0,66 M) en présence d'acide *para*-toluène sulfonique (0,003 M), à température ambiante. Le mélange chauffé à 40° sous pression réduite (25 mm Hg) pendant six heures, est neutralisé avec du bicarbonate, extrait à l'éther, lavé à l'eau salée et séché. Après évaporation du solvant, il

reste un mélange brut contenant des traces de diméthoxy-2,6 tétrahydropyranne, 14% du composé **2** et 75% du produit attendu **3**.

Une partie du mélange (4,8 g), chromatographiée sur silice (hexane/acétate d'éthyle, 1/1) donne 3,6 g de dicétoacétal **3** pur, représentant 75% du mélange soit un rendement de 61%; ir: 2950, 2880, 1720, 1250-870 cm^{-1} rmn (tétrachlorure de carbone) δ ppm: 1,6 (m, 6H, CH_2 cycle), 2,13 (s, 6H, CH_3), 2,67 (t, J = 6 Hz, 4H, $-\text{CH}_2-\text{C}-$), 3,8 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,75 (m, 2H, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$)
J W1/2 = 8 Hz, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 60,44; H, 8,59. Trouvé: C, 61,03; H, 8,70.

(Oxo-3 butyloxy)-6 dihydro-5,6- γ -pyranne (**4**).

Le mélange brut obtenu précédemment lors de la préparation de **3** est distillé lentement sous pression réduite (0,5 mm/Hg) de façon que la température du distillat ne dépasse pas 100° . Les fractions passant entre 70° et 100° sont lavées à l'eau, extraites à l'éther de pétrole (45-60) et séchées. Les eaux de lavage sont saturées de chlorure de sodium puis extraites à l'éther. Après séchage et évaporation de la deuxième solution étherée, le résidu est distillé sous pression réduite (0,5 mm/Hg) en présence d'acide *para*-toluène sulfonique. Les fractions du distillat passant entre 60 et 100° sont, comme précédemment, lavées à l'eau et extraites à l'éther de pétrole et séchées. Après évaporation de l'éther de pétrole, le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice (hexane/acétate d'éthyle, 1/1); rendement 50%; ir: 3060, 2930, 2900, 1720, 1660, 1250-920 cm^{-1} ; cmn (tétrachlorure de carbone) δ ppm: 1,8 (m, 4H, CH_2 cycle), 2,1 (s, 3H, CH_3), 2,62 (t, J = 6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}-$), 3,8 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,7 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$), 4,95 (t, 1H, J = 3 Hz, J W 1/2 = 6 Hz, $-\text{CH}-\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$), 6,15 (t.t., 1H, $J_{23} = 6$ Hz, $J_{24} = 1,8$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 63,51; H, 8,29. Trouvé: C, 63,24; H, 8,40.

Le composé **4** hydrogéné sur charbon palladié donne le composé tétrahydropyranne correspondant (**8**).

Méthyl-4 méthoxy-7 dioxa-1,6 spiro[4,5]décane-4 (**5**).

Le mélange de diastéréoisomères du composé spirannique **5** a été obtenu lors de la photolyse du cétoacétal (**2** (**8**)).

Méthyl-4 dioxa-1,6 spiro[4,5]décène-7 ol-4 (**6**) (*cis* et *trans*).

L'irradiation d'une solution benzénique de **4** pendant 37 heures transforme 74% de **4** pour donner 42% de dioxaspiro-décane-4 (**6** (12% de *cis*, 30% de *trans*)) et divers produits non identifiés. Après évaporation du benzène sous pression réduite, le résidu chromatographié sur silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle, 4/1) donne successivement de faibles quantités de dérivé tricyclique **7**, un mélange de **6 cis** et **7** et le composé **6 trans** pur.

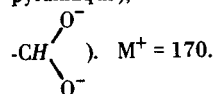
Pour l'isomère **6 trans**, on observe: ir: 3460, 3070, 2980, 2940, 2860, 1670, 1200-880 cm^{-1} ; rmn (tétrachlorure de carbone) δ ppm: 1,25 (s, 3H, CH_3), 2,0 (m, 6H, CH_2), 2,35 (s, 1H, OH), 3,95 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,75 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$), 6,12 (t.t., 1H, $J_{78} = 6$ Hz, $J_{79} = 1,6$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 63,51; H, 8,29. Trouvé: C, 63,51; H, 8,35.

L'hydrogénation catalytique sur charbon palladié des dioxaspirodécenols **6** *cis* et *trans* donne les produits saturés correspondants (**8**).

Triox-2,6,11 méthyl-5 tricyclo[5,3,1,0^{1.5}]undécane (**7**).

Ce composé **7** se forme au passage sur silice du produit brut provenant de l'irradiation de **4** (rendement de 10% calculé par comparaison en chromatographie phase gazeuse avant et après passage sur silice). Il est aussi obtenu presque quantitativement par chauffage (170°, 10 minutes) ou par traitement acide (acide acétique, 24 heures; acide *para*-toluène sulfonique, 10 minutes) du composé **6** *cis* ou *trans*; ir: 2950, 2900, 1230-850 cm⁻¹; rmn (tétrachlorure de carbone); δ ppm: 1,40 (s, 3H, CH₃), 1,60 (m, 2H, -CH₂-CH₂-O), 1,9 (m, 6H, CH₂ cycle tétrahydropyrannique), 4,0 (m, 2H, -CH₂-O-), 5,49 (m, 1H, J W 1/2 = 4 Hz, pyrannique),



Anal. Calculé pour C₉H₁₄O₃: C, 63,51; H, 8,29. Trouvé: C, 63,55; H, 8,47.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) L. F. Fieser et M. Fieser, *Steroids*, Reinhold, 1822 (1967).

(2a) J. F. Blount, R. H. Evans, C. M. Liu, T. Hermann et J. W. Westley, *Chem. Commun.*, 853 (1975); (b) P. Gachon, G. Chaput, G. Jeminet, J. Juillard et J. P. Morel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 907 (1975); (c) G. Jeminet, *Ann. Biol.*, 15, 449 (1976).

(3) V. M. Micovic, S. Stojic, M. Bralovic, S. Mladenovic, D. Jeremic et M. Stefanovic, *Tetrahedron*, 25, 985 (1969).

(4) H. Stetter et H. Rauhut, *Chem. Ber.*, 91, 2543 (1958).

(5) G. R. Pettit, A. H. Albert et P. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 8095 (1972).

(6) R. Paul et S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. France*, 21, 672 (1954).

(7) R. Ciarroca, S. Corsano, G. Pincatteli, *Gazz. Chim. Ital.*, 101, 845 (1971).

(8) C. Bernasconi, L. Cottier et G. descotes, *Bull. Soc. Chim. France*, 101 et 107 (1977).

(9) G. Descotes, J. C. Martin et N. Mathicolonis, *ibid.*, 1077 (1972).

(10) B. P. Mundy, K. B. Lipkowitz et G. W. Dirks, *Heterocycles*, 6, 51 (1977).

English Summary.

The photochemical irradiation of unsaturated ketoacetals **4** gives unsaturated hydroxyspirocetals **6**. The mixture of these stereoisomers yields by thermal or ionic treatment a trioxatri-cyclo compound **7**.