

Alfred Saroli (1), Denis Descours, Daniel Anker et Henri Pacheco (2)

avec la collaboration technique de Martine Chareire

Service de Chimie Biologique, Bât 406, I.N.S.A.,

20 Avenue Albert Einstein 69621 Villeurbanne Cedex, France

Reçu le 5 Septembre 1977

L'obtention de la cétone α,β éthylénique **5** à partir de la cétone saturée **1** est réalisée en quatre étapes avec un rendement de 35%. L'intermédiaire de réaction est l'acétal bromé obtenu sous forme d'un mélange des deux isomères **6** et **7**; leur stéréochimie et leur conformation sont mises en évidence par étude rmn à 250 MHz. Lors de leur débromhydratation, une isomérisation de l'acétal α,β éthylénique **4**, relativement aisée, peut être réalisée par migration de la double liaison pour conduire à l'acétal β,γ éthylénique **10**.

J. Heterocyclic Chem., 15, 765 (1978)

Introduction.

La synthèse de la dihydro-5,6 méthoxy-6 2H-pyranone-5 (**5**) a été décrite, en 1972, par Chmielewski et coll. (3) à partir du dihydropyranne. Bien que le nombre d'étapes soit assez important (8 étapes) l'intérêt de cette cétone α,β éthylénique justifie une telle synthèse; en effet, elle constitue une matière première fort utile pour la synthèse de pentopyranosides.

Nous avons déjà obtenu la cétone saturée **1**, également à partir du dihydropyranne mais par une voie différente (4,5), nous décrivons ici l'introduction de la double liaison sur le composé **1** ce qui constitue une voie d'accès nouvelle à la cétone α,β éthylénique **5**.

Bromation de la cétone **1**.

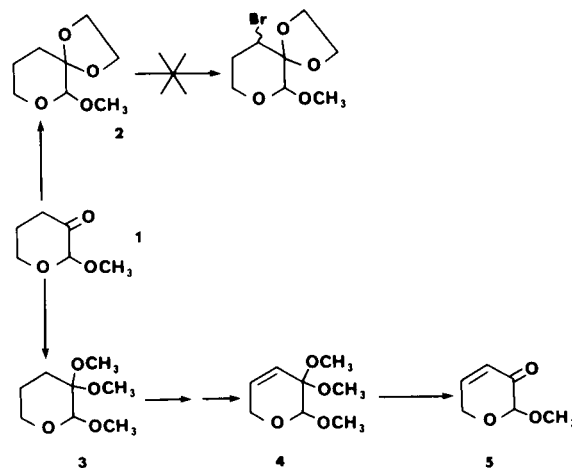
Dans un premier temps, nous avons essayé d'introduire la double liaison par halogénéation puis déshydrohalogénéation. En effet, les cétones sont en général aisément bromées en α et la littérature indique plusieurs exemples de débromhydratation de cétones ou d'aldéhydes α bromés (6,7,8).

Les essais de bromation de la cétone **1** par les méthodes habituelles utilisant le perbromure de pyridinium (PBP) (9) ou le perbromure de phényltriméthylammonium (PPT) (10) ne donnent que des rendements peu satisfaisants (30 à 40%) et un produit peu stable donc difficile à purifier.

Si l'on essaye de neutraliser, au cours de sa formation, l'acide bromhydrique libéré, par de la pyridine on n'isole que la cétone α,α dibromée contenant 10% de cétone α bromée.

Nous avons essayé d'obtenir la bromocétone en passant par une énamine puis par le bromure d'immonium α bromé et en hydrolysant ce dernier (11) mais les rendements ne sont guère améliorés.

Il nous a donc semblé plus rentable de passer par l'acétal correspondant, ceci d'autant que les travaux de Marquet et coll. (10) laissaient présager une bromation aisée de cet intermédiaire. Une débromhydratation puis une hydrolyse conduiraient ainsi à la cétone α,β



SCHEMA 1

éthylénique **5**. C'est effectivement cette voie qui nous a donné satisfaction, elle est représentée au schéma 1.

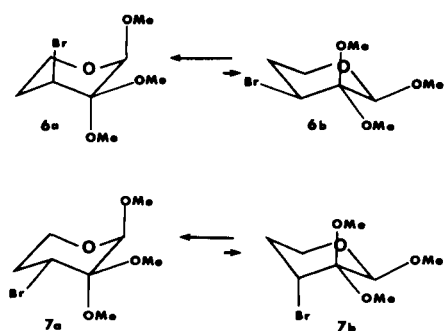
Bromation des acétals.

Le dioxolane **2**, obtenu dans les conditions habituelles (12) avec 70% de rendement, n'a pu être bromé ni par le PBP ni par le PPT contre toute attente. Cet échec a peut être pour origine une stabilité particulière de la molécule qui empêche l'ouverture du cycle dioxolane pour conduire à l'éther d'énol intermédiaire de la réaction et ceci même en présence de catalyseurs acides. Par contre l'acétal diméthylé **3**, obtenu par action du méthanol sur la cétone **1** en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, subit très aisément la bromation aussi bien par le PBP que par le PPT.

On isole avec 75% de rendement un mélange de deux composés isomères (dans un rapport de 70/30 observé par C.G.L.).

Une séparation préparative par C.G.L. (13) a permis d'en déterminer la stéréochimie et la conformation par une étude rmn à 250 MHz.

Stéréochimie des α bromoacétals **6** et **7**.



SCHEMA II

Tableau I

Déplacements chimiques et constantes de couplage des protons des acétals bromés majoritaire (M) et minoritaire (m) dans le deutériochloroforme à 250 MHz.

	δ M	δ m	J	M	m
H ₂	4,53 (2)	4,70 (1)	2,4	~1	0
H ₄	4,27	4,44 (4)	4,5e 4,5a	1½ = 7,5	4,0 10,0
H _{5a}	2,47 (16)	2,37 (12)	5a,5e 5a,6a 5a,6e 5a,4	15,0 12,0 4,5 4,0	13,5 10,0 4,5 10,0
H _{5e}	1,85 (a)	2,21 (8)	5e,5a 5e,6a 5e,6e 5e,4	1½ = 21	13,5 3,5 4,0 4,0
H _{6a}	4,06 (6)	3,83 (8)	6a,6e 6a,5e 6a,5a	12,0 2,0 12,0	11,5 3,5 10,0
H _{6e}	3,48 (12)	3,76 (8)	6e,6a 6e,5a 6e,5e 6e,4	12,0 4,5 1,5 1,5	11,5 4,5 4,0 --
	3,37	3,55			
OCH ₃	3,25	3,48			
	3,21	(6H)			

1½ = largeur de massif à mi-hauteur; entre parenthèses: multiplicité des signaux quand le système a pu être analysé; (a) deux multiplets séparés par 15 Hz.

Les composés isolés, éventuellement en équilibre conformationnel, figurent sur le schéma II.

La valeur des déplacements chimiques et des constantes de couplage figurent dans le tableau I.

L'examen des valeurs du tableau I permet d'attribuer respectivement, les formules et les conformations **6a** et **7a** aux composés majoritaire (M) et minoritaire (m) en effet:

1. les protons axiaux en position 5 et 6 résonnent à champ plus faible que les protons équatoriaux corres-

pondants; cette "inversion" caractérise l'orientation axiale de substituants polaires en β (14 et 15). Ceci exclut **6b**.

2. dans le composé majoritaire le proton H₄ est nettement équatorial ($1\frac{1}{2} = 7,5$ Hz) tandis qu'il est nettement axial ($J_{4,5a} = 10$ Hz) dans l'autre isomère.

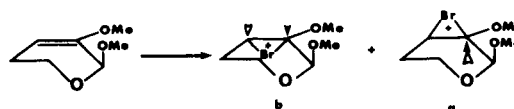
3. on observe pour le composé majoritaire un couplage 4J entre H₂ et H₄ de l'ordre de 1 Hz qui confirme l'orientation équatoriale de H₂.

4. on remarque que l'"inversion" des déplacements chimiques des protons H_{6a} par rapport à H_{6e} est plus importante pour **6a** (composé majoritaire) que pour **7a** du fait des deux substituants polaires axiaux en β .

5. les protons H₂ résonnent dans les deux cas à champ voisin ce qui confirme qu'ils ont la même orientation.

Une conformation préférentielle telle que **6a** peut paraître surprenante du fait des deux substituants syndiaux en position 2 et 4 mais un examen des modèles moléculaires semble indiquer que c'est dans cette conformation que le moment dipolaire de la molécule paraît le plus faible (en estimant la direction du moment de chacun des groupes polaires et en faisant la somme géométrique).

Quant à la prédominance de l'isomère **6a** par rapport à **7a** (70%) elle reflète, en partie, l'influence de l'effet anomère sur le déroulement de la réaction. En effet, les travaux de Zamojski (16) indiquent que l'effet anomère stabilise fortement le substituant alkoxy axial en position 2 lorsque le carbone en position 3 est hybridé sp^2 ; le conformère majoritaire de l'éther d'énol intermédiaire, qui constitue selon Marquet (10) une étape nécessaire de la réaction, sera donc celui qui figure au schéma III. Il peut conduire à deux intermédiaires bromonium **a** et **b**. L'ion trans bromonium **b** paraît favorisé pour des raisons d'encombrement stérique mais, selon Berti (17) la formation de tels ions est réversible et le stade déterminant de la réaction est l'attaque nucléophile qui suit. On constate que **a** est, à ce stade, l'intermédiaire le plus réactif puisqu'il peut subir une attaque axiale sur le carbone 3 favorisée par les effets stériques et électroniques. Une telle ouverture conduit bien à l'acétal bromé **6** produit majoritaire de la réaction.

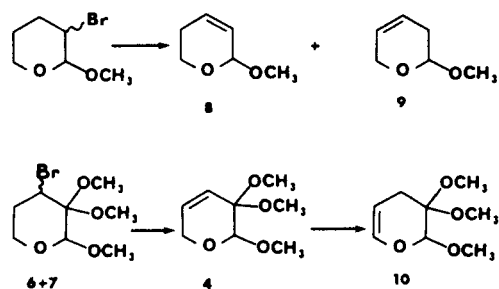


∇ attaque favorisée électriquement
∇ " " stériquement

SCHEMA III

Débromhydratation.

La débromhydratation de tels acétals bromés pose parfois un problème; c'est ainsi que par action de la potasse glycolique bouillante on obtient **8** et **9** (8%



SCHEMA IV

environ de 9) (18). On évite cette isomérisation en opérant à température plus basse (méthylate de sodium-glycol à 115°).

Cependant, l'acétal insaturé 4 est beaucoup plus sensible à la température: lorsqu'on le traite par le méthylate de sodium dans le glycol vers 115° on obtient 50% de l'isomère 10; pour éviter cette isomérisation on doit opérer à l'ébullition du méthanol (une trace seulement de 10 est détectable par CGL à côté de 4). De telles isomérisations basiques sont à rapprocher de celles citées par Pearson (19) concernant le passage des éthers d'allyle aux éthers de vinyle. Dans notre cas l'isomérisation de 4 est d'ailleurs complète après quelques minutes d'ébullition dans une solution de glycolate de sodium dans le glycol. La structure de l'acétal 10 est confirmée par ir et rmn (cf partie expérimentale).

Hydrolyse sélective.

L'hydrolyse sélective de 4 ne pose aucun problème. Plusieurs exemples de la littérature confirment la grande facilité d'hydrolyse des acétals α,β éthyléniques (20, 21, 22). La cétone est obtenue avec un rendement de 80%. Il est ainsi possible de passer de la cétone saturée à la cétone α,β éthylénique avec un rendement global de 35% pour les quatre étapes. L'obtention de l'acétal β,γ éthylénique 10 présente également un intérêt, car elle peut permettre de fonctionnaliser les carbones 5 et 6 du cycle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service de Microanalyse du CNRS de Lyon. Les points de fusion ont été pris sur un banc Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Beckman Acculab IV: seules les bandes caractéristiques sont données. Les spectres rmn ont été enregistrés avec un spectrographe Varian A 60 (service de l'Université Claude Bernard Lyon I) à l'exception de ceux des composés 6 et 7 enregistrés sur l'appareil Cameca 250 MHz (service de rmn de la Faculté de Pharmacie de Marseille); les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au TMS (référence interne) et les valeurs des couplages sont exprimées en Hz; Sauf indication contraire les spectres rmn ont été enregistrés à partir de solutions dans le deutériochloroforme.

Ethylènedioxy-3 méthoxy-2 tétrahydropyrane (2).

On dissout 22,6 g de cétone 1 dans 200 cm³ de benzène puis on ajoute 35 cm³ d'éthylèneglycol et 0,2 g d'acide *p*-toluènesulfonique. On chauffe au reflux en éliminant l'eau formée par azéotropie. Au bout de 7 heures on ajoute de la soude à 10% et on lave la phase benzénique à la saumure jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le benzène sous vide et distille le résidu; Eb₁₁, 112-120° (21 g, 70%), F, 44-45° (recristallisable dans le pentane); rmn: 1,5-2,25 2H₄ et 2H₅ (multiplet), 3,46 OCH₃ (singulet), vers 3,65 2H₆ (multiplet), 4,0 éthylènedioxy 4H (singulet), 4,32 H₂ (singulet).

Anal. Calculé pour C₈H₁₄O₄: C, 55,17; H, 8,05. Trouvé: C, 54,86; H, 8,02.

Triméthoxy-2,3,3 tétrahydropyrane (3).

On dissout 120,5 g (0,93 mole) de cétone 1 dans 1,5 litre de méthanol anhydre et on ajoute 1,5 g d'acide *p*-toluènesulfonique. On porte à l'ébullition à reflux en protégeant de l'humidité pendant 48 heures. On laisse revenir à température ambiante et on ajoute 3 g de soude. Le méthanol est évaporé et le résidu est repris à l'éther puis lavé avec 50 cm³ de saumure et distillé sur une colonne de "multiknit" de 1:300 mm et ϕ 25 mm (Prolabo No. 09571.25).

On recueille la fraction qui distille à température inférieure à 95°/16 mm Hg. Le reste du produit est distillé dans un appareil classique; Eb₁₆, 95-96°; 123 g (rendement 75%); liquide incolore F, 16-17° (après séjour à -15°). La fraction Eb₁₆ < 95° contient un mélange de cétone et d'acétal qui peut être ajouté à une préparation ultérieure.

Anal. Calculé pour C₈H₁₆O₄: C, 54,5; H, 9,1. Trouvé: C, 54,38; H, 9,26.

Bromo-4 triméthoxy-2,3,3 tétrahydropyrannes (6 et 7).

On dissout 71 g (0,22 mole) de perbromure de pyridinium dans 230 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute 40 g (0,23 mole) de l'acétal diméthylé 3 et agite à température ambiante en protégeant de l'humidité pendant une heure. La suspension jaune orangé est alors refroidie vers -20° et on ajoute une solution refroidie à -20° de 65 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ de méthanol anhydre. On agite pendant 3 heures et laisse 15 heures à température ambiante. Les solvants sont chassés sous vide et le résidu est repris par de l'éther sec. On filtre les sels et on lave à l'éther. Le filtrat est évaporé et le résidu additionné de 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On extrait le produit en continu par du pentane. Le pentane est évaporé et le produit distillé; Eb_{0,4}, 85-88°, 43,5 g (75%), huile jaune clair.

Les deux isomères sont séparés par C.G.L. sur colonne de 2m (carbowax 20 M 20%) (13); conditions: température de colonne 130°, injecteur 235°, temps de rétention: isomère minoritaire 200 mn, isomère majoritaire 256 mn, gaz vecteur azote, débit 18 l/heure.

Anal. Calculé pour C₈H₁₅BrO₄: C, 37,6; H, 5,87; Br, 31,4. Trouvé: C, 37,21; H, 5,93; Br, 31,15 (avant séparation par CGL).

Dihydro-5,6 triméthoxy-5,5,6 2H-pyrane (4).

A une solution de 26 g de méthylate de sodium dans 250 cm³ de méthanol anhydre on ajoute 40,8 g des acétals bromés 6 et 7. On porte à l'ébullition à reflux sous agitation en protégeant de l'humidité. La réaction est suivie par C.G.L. sur colonne de carbowax 20 M à 5% (1 m) à 100°. Au bout de 7 jours les acétals bromés ont disparu. On évapore le méthanol sous vide, reprend par 250 cm³ d'eau et extrait en continu par du pentane. L'extrait est distillé, Eb₂₀, 110-115°, 21,5 g (80%). Le produit cristallise après un séjour à -15°, F, 12°, n_D²¹ = 1,4583; rmn: 3,32, 6H, OCH₃ (singulet), 3,55, 3H, OCH₃ (singulet), 4,16,

2H, 2H₆ (singulet élargi), 4,76, 1H, H₂ (singulet), 5,80 et 6,02, 2H, H₄ et H₅ (deux doublets élargis).

Anal. Calculé pour C₈H₁₄O₄: C, 55,17; H, 8,08. Trouvé: C, 55,3; H, 8,13.

Dihydro-3,4 triméthoxy-2,3,3 2H-pyranne (**10**).

Après avoir fait réagir 1 g de sodium dans 30 cm³ d'éthylène glycol distillé, on ajoute 5 g de l'acétal insaturé **4**. Le mélange est porté à ébullition à reflux. La réaction, suivie par C.G.L., est complète au bout de 15 minutes. On reprend par 25 cm³ d'eau et extrait au pentane en continu. Le pentane est évaporé et le résidu distillé, Eb₁₇, 114-116°, 3,3 g (65%); rmn (deutérochloroforme): 2,26, 2H₄ (quadruplet), 3,30, 2 OCH₃ (singulet), 3,50, OCH₃ (singulet), 4,77, H₅ (multiplet), 4,82, H₂ (singulet), 6,20, H₆ (double triplet: J_{5,6} = 6,2 Hz, J_{4,6} = J_{4',6} = 1,7 Hz); ir (chloroforme): 1660 (HC=CH-), 1230 (C-O-C), n_D²⁰ = 1,4492.

Anal. Calculé pour C₈H₁₄O₄: C, 55,17; H, 8,08. Trouvé: C, 54,89; H, 8,08.

Dihydro-5,6 méthoxy-6 2H-pyrannone **5** (**5**).

On dissout 9,55 g d'acétal éthylénique **4** dans 1 cm³ d'acide acétique, on ajoute 5 cm³ d'eau et on porte à reflux pendant 2 heures. On refroidit et élimine l'eau par azéotropie avec du benzène. Le benzène et l'acide acétique sont évaporés sous vide et le résidu est distillé: Eb₁₃, 91-100°, 5,6 g (80%); rmn et ir: en accord avec les données de la littérature (3).

REFERENCES ET NOTES

- (1) Ce travail constitue une partie de la thèse de spécialité de A. Saroli.
- (2) Equipe de recherches associée au CNRS No. 560.
- (3) M. Chmielewski et A. Zamojski, *Rocz. Chem.*, **46**, 1767 (1972).
- (4) D. Anker, D. Descours et H. Pacheco, *C. R. Acad. Sci.*, **277C**, 215 (1973).
- (5) D. Descours, D. Anker et H. Pacheco, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, **12**, 313 (1977).
- (6) L. Duhamel et J. Gralak, *Bull. Soc. Chim. France*, 2124

(1974).

(7) H. Taguchi, S. Tanaka, H. Yamamoto et H. Nozaki, *Tetrahedron Letters*, 2465 (1973).

(8) R. P. Holysz, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4432 (1953).

(9) C. Djerassi et C. R. Scholz, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 417 (1948).

(10) A. Marquet, M. Dvolaitsky, H. B. Kagan, L. Mamlok, C. Ouannes et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. France*, 1822 (1961).

(11) R. L. Peterson, J. L. Johnson, R. P. Holysz et A. C. Ott, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1115 (1957).

(12) E. J. Salmi, *Ber.*, **71**, 1803 (1938).

(13) Nous remercions D. Bouchu, Laboratoire de synthèse et de chimie organique Appliquée, Université Lyon I.

(14) M. F. Grenier-Loustalot, A. Lectard et F. Metras, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 276 (1975).

(15) M. F. Grenier-Loustalot, A. Lectard et F. Metras, *ibid.*, **7**, 628 (1975).

(16) A. Zamojski, A. Konowal et J. Jurczak, *Rocz. Chem.*, **44**, 1981 (1970).

(17) G. Berti, G. Catelani, M. Ferretti et L. Monti, *Tetrahedron*, **30**, 4013 (1974).

(18) M. Cahu, R. Aguilera et G. Descotes, *C. R. Acad. Sci.*, **282**, 766 (1966).

(19) D. E. Pearson, C. A. Buchler, *Chem. Rev.*, **74**, 45 (1974).

(20) A. Marquet et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. France*, **90** (1962).

(21) E. Elkik, *Bull. Soc. Chim. France*, 283 (1968).

(22) J. J. Brown, R. H. Lenhard et S. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2183 (1964).

English Summary.

The α,β -ethylenic ketone **5** was obtained in 35% yield in four steps from **1**. The intermediate product was a brominated ketal obtained in the form of a mixture of two isomers **6** and **7**. The stereochemistry and conformation was established by a study of the 250 MHz nmr spectra. During the dehydrobromination of **6** and **7**, a relatively easy isomerization of the α,β -ethylenic ketal occurred by displacement of the double bond giving the β,γ -ethylenic ketal **10**.