

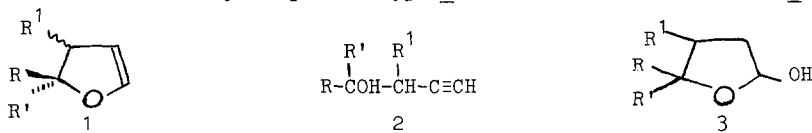
SYNTHESE DE COMPOSES DIHYDRO-2,3 FURANNIQUES PAR
 HYDROBORATION D'ALCOOLS β-ACÉTYLENIQUES

Gilbert Dana, Bruno Figadère, et Estera Touboul*

Laboratoire de Stéréochimie Réactionnelle, Université Pierre et Marie Curie,
 Bât.F, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

SUMMARY : Hydroboration of β-acetylenic alcohols followed by NaOH/H₂O₂ oxidation leads to hemiacetals of γ-aldols which are easily dehydrated to 2,3-dihydrofuran compounds. The reaction gives good yields with hindered alcohols and its stereochemistry may be controlled during the organometallic synthesis of the starting alcohol.

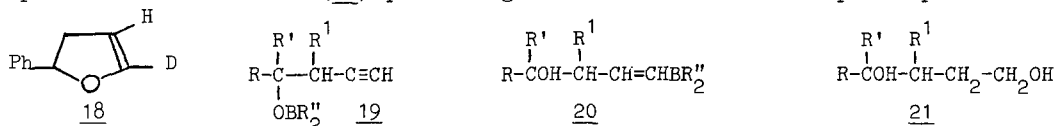
Une étude conformationnelle entreprise en série tétrahydrofurannique,¹ en relation avec le problème de la flexibilité des nucléosides, nous a amenés à préparer des composés dihydrofuranniques de type 1 stériquement gênés dont la synthèse s'est avérée satisfaisante par hydroboration des alcools acétyléniques du type 2 conduisant aux hémiacétals 3 précurseurs de 1.



Les substituants volumineux donnent les meilleurs rendements et la stéréochimie du produit final peut, dans un certain nombre de cas, être contrôlée, soit au cours de la synthèse organométallique² (organomagnésien à froid ou organozincique à chaud³) soit par fractionnement de l'alcool de départ. Nous avons étudié les alcools β-acétyléniques 2 suivants* :

R	R'	R''	R	R'	R''	R	R'	R''	R	R'	R''
<u>4</u>	Ph	H	<u>8</u>	Mes	H	<u>12</u>	Et ₂ CH	H	<u>15</u>	Ph	iPr
<u>5</u>	Ph	Me	<u>9</u>	Mes	Me	<u>13</u>	Ph	H	<u>16</u>	Mes	H
<u>6</u>	Ph	iPr	<u>10</u>	cyclohexyl	H	<u>14</u>	Ph	Me	<u>17</u>	Mes	Me
<u>7</u>	Ph	Ph	<u>11</u>	n-hexyl	H						

L'hydroboration des alcools β-acétyléniques a été réalisée dans de bonnes conditions par le bis-méthyl-3 butyl-borane-2 (BMB). La réaction ne fait pas intervenir l'hydrogène acétyléniqne : l'alcool acétyléniqne 4 deutérié (C=C^D) conduit au dihydrofuranne deutérié 18 pur. En revanche, l'hydrogène hydroxylique peut donner lieu à une réaction de substitution (19) en compétition avec l'addition (20) qui reste généralement la réaction la plus rapide.



Le volume d'hydrogène libéré permet d'évaluer l'excès de borane à utiliser (Rapport r = BMB/RC≡CH). Toutefois, avec les alcools 7, 15 et 17b, cet excès ne suffit pas pour épuiser l'alcool de départ, sans doute en raison d'une 2^{ème} addition sur la liaison triple.

L'hydroperoxydation en solution basique d'une prise d'essai sous argon conduit à l'hémiacétal 3 pur. Lorsque l'hydroperoxydation est effectuée sur la totalité du produit, le résultat

* Ph = C₆H₅ et Mes = o,o',p(CH₃)₃C₆H₂ (mésitylène)

est parfois moins satisfaisant en raison de l'apparition d'un diol-1,4 saturé 21 aisément discernable de l'hémiacétal 3 par CCM sur silice et dosable par RMN (sauf pour 11 et 12). Dans certains cas (alcools 4, 8 et 13), ce diol se forme en quantité variable et difficilement contrôlable. Cette réaction parasite a été observée avec l'alcoolate zincique ("one pot reaction"), avec l'acétate de l'alcool 4, avec l'heptyne-1 et même dans le cas où le borane était utilisé en défaut (il ne s'agit donc pas d'un produit d'hydrolyse basique du dérivé de dihydroboration 4; d'ailleurs l'addition de NaOD dans D₂O, une à 24 heures avant H₂O₂ n'entraîne aucune incorporation de deutérium). Notons par ailleurs que lors de la synthèse du dihydrofuranne deutérié 18, il se forme le phényl-1 deutério-4 butanediol-1,4 pur, le deutérium ne subissant ni réaction d'échange ni de glissement intramoléculaire. Plusieurs modes opératoires pour l'hydroperoxydation ont été testés afin de minimiser la réaction parasite. Les meilleurs résultats ont généralement été obtenus en versant le mélange réactionnel dans une solution froide de soude normale puis en ajoutant goutte à goutte l'eau oxygénée à 15%.

Rendements de la préparation des dihydrofurannes 1 purifiés par distillation, et rendements relatifs (évalués par RMN) des hémiacétals intermédiaires 3 et des diols-1,4, 21.

Alcool	r	v	Rendements			Alcool	r	v	Rendements		
			<u>3</u>	<u>21</u>	<u>1</u>				<u>3</u>	<u>21</u>	<u>1</u> ^s
<u>4</u>	2	1	45%	50%	23% ^p	<u>13</u> ^m	1,7	0,5	75%	20%	55% ^p
<u>5</u>	1,5	0,3	65%	25%	43%	<u>14a</u> ⁿ	1,2	0	70%	25%	43%
<u>6</u>	1	0	70%	25%	52%	<u>14b</u>	1,2	0	75%	20%	46%
<u>7</u>	1,4	0	63%	27%	53%	<u>15a</u> ⁿ	1,5	0	90%	0%	65%
<u>8</u>	1,7	0,5	80%	15%	52% ^p	<u>15b</u> ⁿ	1,5	0	90%	0%	65%
<u>9</u>	1	0	80%	0%	45%	<u>16a</u> ⁿ	1,5	0,1	85%	10%	67%
<u>10</u>	1,2	0,05	60%	25%	44% ^u	<u>16b</u>	1,7	0,5	50%	50%	30%
<u>11</u>	2	1	62%	-- ^q	41%	<u>17a</u>	1,1	0	95%	0%	60%
<u>12</u>	2	1	72%	-- ^q	39% ^u	<u>17b</u> ⁿ	1,7	0	95%	0%	69%

. Les trois rendements sont évalués par rapport à l'alcool 2 utilisé.

a et b : l'isomère a est l'alcool précurseur du dihydrofuranne avec R et R¹ *trans*, et l'alcool b le précurseur du dihydrofuranne avec R et R¹ *cis*.

m : mélange équimoléculaire des deux isomères.

n : mélange contenant 20 à 30% de l'autre isomère. L'alcool 14a, minoritaire dans la synthèse (15%) devient majoritaire (70%) par équilibration de l'alcoolate zincique dans le THF à reflux. Les alcools 15a et 15b sont séparés par distillation. Les alcools 16b (F = 85°C) et 17a (F = 69°C) cristallisent aisément.

p : rendements non reproductibles et donnés à titre indicatif.

q : le diol 21 n'est pas dosable par RMN.

r : nombre d'équivalents de BMB utilisé par mole d'alcool (on considère que le rendement de la préparation de BMB par rapport à l'éthérate de BF₃ est de 80%).

s : le dihydrofuranne formé a la même composition stéréoisomérique que le mélange d'alcools de départ sauf pour l'alcool 16a contenant 25% de 16b qui a donné 85% d'isomère *trans*.

u : dihydrofuranne contenant 20 à 40% d'acétate après pyrolyse à 200°C et aisément séparable par CPV.

v : volume H₂ dégagé (en équivalents).

Les dihydrofurannes sont obtenus dans de bonnes conditions par simple pyrolyse à 200°C (distillation sous pression réduite) des acétates des hémiacétals 3 correspondants.

Références :

- (1) O. Convert, E. Touboul et G. Dana, *Org. Magn. Res.*, 1984, 22, 636.
- (2) M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1963, 1475.
- (3) J.L. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 1248.
- (4) H.C. Brown et G. Zweifel, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, 83, 3834.

(Received in France 17 July 1985)