

Synthèse de cétones α, α' -fonctionnalisées puis d'aldéhydes α -énols par ouverture des α -cyano α -hydroxyméthyl époxydes.

K. Layachi^a, I. Ariès-Gautron^b, M. Guerro^b, A. Robert^{b*}

^a *Faculté des Sciences de El Jadida, Maroc.*

^b *Groupe de Chimie Structurale, URA CNRS 704, Université de Rennes I, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cédex, France.*

(Received in Belgium 19 December 1991)

Abstract - Two synthetic routes to α -enol aldehydes are described. Monosubstituted α -enol aldehydes are obtained via $\text{Li}_2\text{NiBr}_4/\text{THF}$, ring opening of the trisubstituted α -cyano α -hydroxymethyl epoxides while disubstituted α -enol aldehydes are prepared through HX opening of the corresponding tetrasubstituted epoxide alcohols protected as acetate, followed by $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ decyanation of the intermediate cyanhydrins and by NaOAc deprotection of the formed α, α' -functionalized ketones.

Résumé - Deux voies d'accès aux aldéhydes α -énols sont décrites. Les aldéhydes α -énols disubstitués résultent d'une ouverture par $\text{Li}_2\text{NiBr}_4/\text{THF}$ des α -cyano α -hydroxyméthyl époxydes trisubstitués. La synthèse des aldéhydes α -énols disubstitués consiste à protéger sous forme d'acétate la fonction alcool des α -cyano α -hydroxyméthylépoxydes tétrasubstitués puis à ouvrir les époxydes par HX, à décyanurer les cyanhydrines intermédiaires par $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ et à déprotéger par NaOAc la fonction alcool des cétones α, α' -fonctionnalisées obtenues.

Introduction

Nous avons récemment montré que les époxydes **1**, facilement préparés à partir des esters glycidiques correspondants ¹ permettent d'accéder rapidement aux cétones α, α' -fonctionnalisées **5** puis aux aldéhydes α -énols **6** ². Outre leur intérêt synthétique, on sait que certaines cétones α, α' -fonctionnalisées, en particulier les α, α' -dihydroxycétones possèdent une activité biologique très importante dans les domaines anti-inflammatoires (cortisone, dexaméthasone) ou antibiotiques (Doxorubicine). La DHAP (dihydroxy acétone 3 phosphate) est un intermédiaire biochimique essentiel qui intervient notamment dans la synthèse des sucres. D'autre part, les aldéhydes α -énols **6** qui sont des éthyléniques captifs ³ restent jusqu'ici peu représentés et difficiles d'accès ⁴⁻⁵. Il nous semblait donc intéressant de généraliser la synthèse des cétones **5** et des aldéhydes α -énols **6** que nous avons présentée dans une publication préliminaire ² et qui ne s'applique pas lorsque l'époxyde de départ **2** est tétrasubstitué ($\text{R}_2 \neq \text{H}$). Nous montrons ici que cette difficulté peut être contournée à condition de réaliser l'ouverture des époxydes **1** ou **2** par HCl ou HBr et de traiter de façon appropriée les cyanhydrines obtenues.

Résultats et discussions

Ouverture des époxydes 1 par le complexe $\text{Li}_2\text{NiBr}_4\text{-THF}$: préparation des cétones 5 et des aldéhydes α -énols 6

La réaction des époxydes **1** en solution dans du THF, avec le complexe Li_2NiBr_4 conduit après 6 h à température ambiante aux α -hydroxyméthylcétones **5** (85 - 80 %) accompagnées des cyanhydrines **4** (15 à 20 %). Ces cyanhydrines **4** évoluent en époxydes **1** lorsqu'elles sont traitées en milieu basique par NaOH, démontrant par là qu'elles sont obtenues par une ouverture trans du cycle époxyde. Par ailleurs, il est intéressant de noter que la proportion relative de **5** et **4** dépend des conditions expérimentales. En milieu anhydre la cyanhydrine **4** représente moins de 15 % du mélange **4** + **5** tandis que si des traces d'eau sont ajoutées, la cyanhydrine **4** représente 30 % du mélange **4** + **5**. Ce résultat suggère qu'un intermédiaire organométallique tel que **3** évolue spontanément en cétone **5** tandis que la cyanhydrine **4** est stable et ne donne pas de cétone **5** (schéma 1). Les α -hydroxyméthylcétones **5** ne sont pas stables thermiquement et ne peuvent pas être purifiées par distillation. Leur thermolyse conduit en effet aux aldéhydes α -énols **6**. Cette réaction catalysée par de la pyridine peut être effectuée à partir du mélange **5** + **4** et les aldéhydes α -énols sont obtenus purs avec des rendements convenables (50 à 70 %).

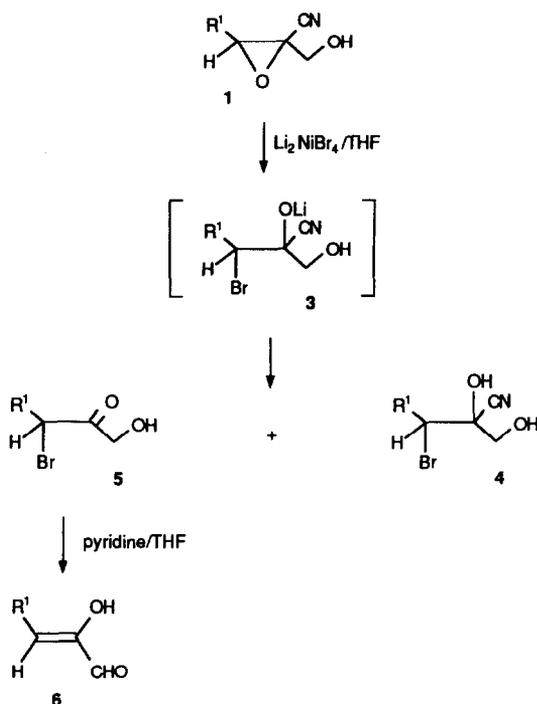


Schéma 1 : Synthèse des aldéhydes α -énols monosubstitués.

Nous avons montré sur un exemple ($R^1 = Et$) que l'hydroxyméthylcétone peut être transformée en acétate **11** ($R^2 = H$, $X = Br$) et convenablement purifiée sous cette forme. Cette réaction n'a pas été généralisée car nous verrons plus loin que les acétates **11** sont aisément accessibles par une autre méthode. Les aldéhydes α -énols **6** obtenus après 2 h de reflux au sein du THF sont caractérisés par leurs spectres IR et RMN (partie expérimentale). Seule la forme énolique est observée par RMN et ces aldéhydes α -énols **6** sont exclusivement obtenus sous la forme Z. En effet, des découplages sélectifs en RMN 1H , réalisés sur **6** ($R^1 = C_6H_5$), purifié par sublimation, permettent d'établir avec certitude les constantes de couplage entre les différents protons H_a , H_b , H_c (schéma 2). On n'observe pas de couplage mesurable entre H_a et H_b ce qui laisse supposer que le seul isomère obtenu possède une structure Z. Cette hypothèse est confortée par l'examen du spectre de RMN ^{13}C . En effet, il est connu ⁶ que la constante de couplage $J^3_{CHO, H}$ entre le carbone du carbonyle et un proton vinylique en cis est de l'ordre de 6 Hz tandis que si ce proton vinylique est trans la constante de couplage est de l'ordre de 11 à 16 Hz. La valeur que nous observons (6 Hz) traduit la relation cis du carbone du carbonyle et du proton vinylique H_b . Par ailleurs, conformément aux observations de la littérature relatives à des composés substitués sur un même carbone par un donneur et un accepteur d'électrons, nous constatons que $\delta C^2 > \delta C^3$ (schéma 2).

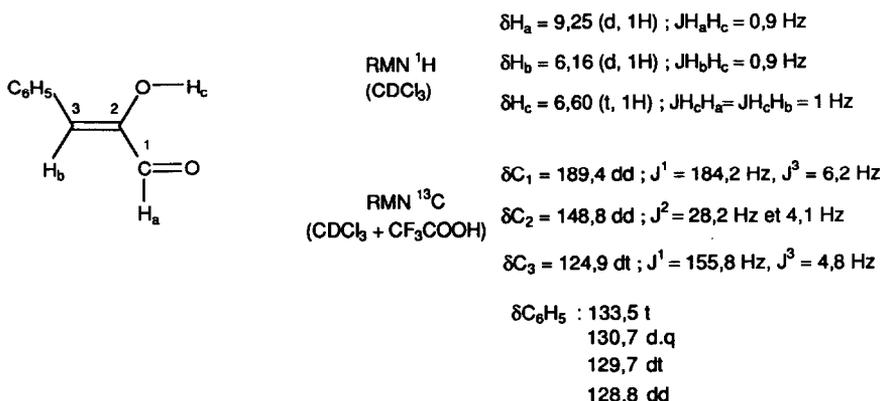
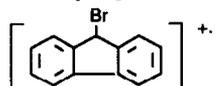


Schéma 2

Ouverture des époxydes **1** ou des époxydes tétrasubstitués **2** ($R^1, R^2 \neq H$) par les hydracides.

Les époxydes alcools **2** ou leurs analogues protégés sous forme d'acétates **7** sont facilement ouverts par HCl ou HBr pour donner des cyanhydrines correspondantes **8** ou **9** (schéma 3). La structure de ces cyanhydrines est établie à partir des caractéristiques spectrales décrites dans la partie expérimentale.

Il apparaît que les cyanhydrines **8** et **9** résultent d'une ouverture trans des époxydes de départ, puisqu'en milieu basique **8** redonne l'époxyde **2** et **9** redonne l'époxyde **7**. Il est intéressant de noter que la réaction est également régiosélective puisque l'halogénure se fixe toujours en α des groupes R^1 et R^2 . Cette orientation de l'ouverture est prouvée par un spectre de masse Mike ⁸ effectué sur la bromhydrine **8** ($R^1 = R^2 =$ fluorényl) qui montre un fragment $m/e = 243$ provenant directement de l'ion moléculaire et qui correspond à



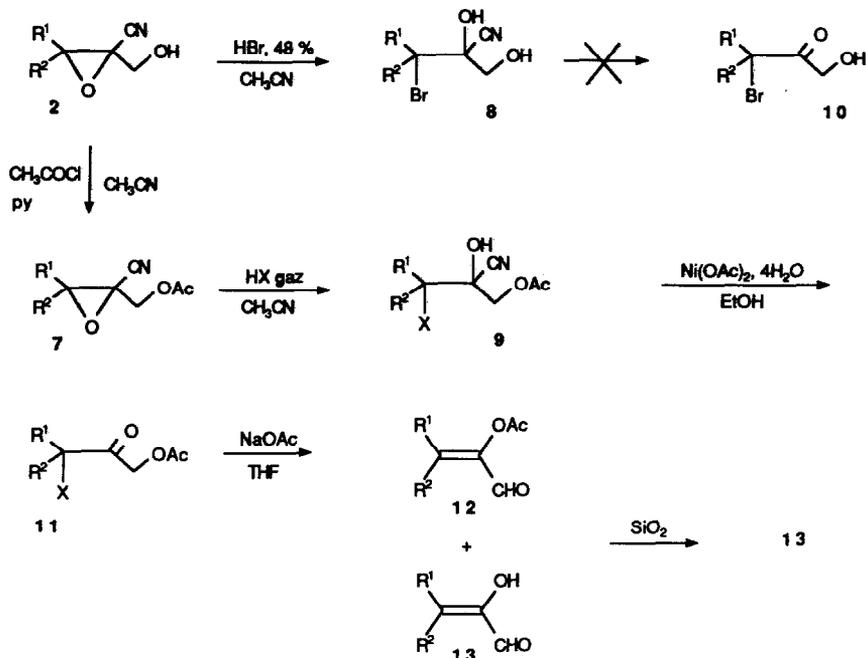


Schéma 3

Synthèse des cétones α,α' -fonctionnalisées et des aldéhydes α -énols disubstitués.

Le cas particulier de l'ouverture par HCl de l'époxyde 7 ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$) est à noter. Dans ce cas, deux cyanhydrines diastéréoisomères 9 et 9' sont obtenues. Nous avons pu démontrer par RMN que ce manque de sélectivité est lié à une déhydrohalogénéation équilibrée de 9 en 14 (schéma 4). Au bout d'un temps relativement long (26 heures) et en présence d'un excès de HCl, l'équilibre est déplacé vers la formation de 9 et 9' qui évoluent lentement en cétone 11 ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$) (schéma 4) par décyanuration.

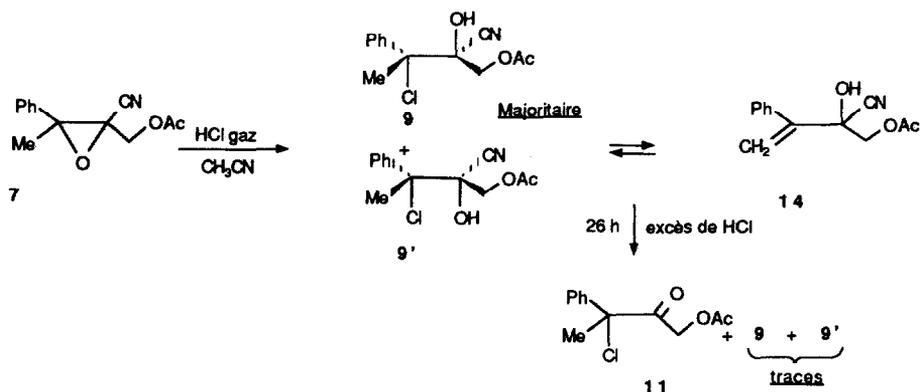


Schéma 4 : Evolution particulière via 14 de l'ouverture de l'époxyde 7 ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{CH}_3$)

En milieu basique les cyanhydrines **8** et **9** redonnent facilement les époxydes de départ, tandis qu'en milieu neutre **8** et **9** n'évoluent que très lentement en cétones correspondantes **10** et **11**. Une addition réversible très rapide de HCN sur le carbonyle de **10** permettrait de rendre compte de la stabilité thermique apparente des cyanhydrines **8** en milieu neutre. Cette hypothèse paraît cependant peu vraisemblable compte tenu de l'expérience de croisement suivante :

Un mélange **8** ($R^1 = pNO_2C_6H_4$, $R^2 = H$) et **11** ($R^1 = pMeC_6H_4$, $R^2 = H$) est thermolysé dans du toluène pendant 15 h puis analysé par RMN 1H . Trois composés sont observés et identifiés par comparaison avec des échantillons de référence : la cyanhydrine de départ **8**, la cétone de départ **11** et une faible quantité de l'aldéhyde α -énol **6** ($R^1 = pNO_2C_6H_4$; $R^2 = H$) provenant de l'évolution de **8** (schéma 5).

Une décyanuration de **8** suivie d'une réaddition rapide de HCN sur le carbonyle de **10** redonnerait **8**, mais on s'attendrait également dans ce cas à ce que HCN s'additionne sur le carbonyle de **11** pour donner la cyanhydrine **9** ($R^1 = pMeC_6H_4$, $R^2 = H$) (schéma 5). L'absence de **9** qui n'est détectée ni par RMN ni par chromatographie tend à démontrer que la relative stabilité des cyanhydrines **8** n'est pas liée à une élimination réversible de HCN.

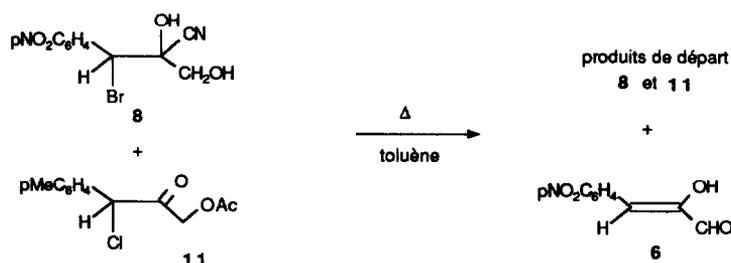


Schéma 5

La stabilité thermique inhabituelle de **8** est plus vraisemblablement liée à l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire, mettant en jeu l'hydroxyle du groupement CH_2OH . En effet, les spectres RMN 1H des composés **8** enregistrés dans l'acétone deutérié non anhydre permettent d'observer le proton de l'hydroxyle du groupement CH_2OH couplé avec les protons en α . D'autre part, les protons des hydroxyles ne s'échangent pas rapidement à l'échelle de la RMN en présence de l'eau lourde.

Confirmant l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire, l'enregistrement des spectres IR à L.C. constant montre que les bandes de vibrations ν_{OH} des composés **8** ne sont pas sensibles à la dilution.

Compte tenu des objectifs que nous nous étions fixés, nous avons recherché une méthode efficace de décyanuration de **8** et **9**. Les meilleurs résultats sont obtenus à partir de **9** en solution dans de l'éthanol et agités à la température ambiante (1 heure) en présence d'acétate de nickel. On obtient, dans ces conditions, les α -chloro ou α -bromo α '-acétoxycétones **11** (schéma 3) de façon quantitative.

L'acétate de nickel permet très probablement de former un intermédiaire organométallique pouvant se décyanurer et les ions cyanures libérés sont ensuite complexés avec le nickel. Cette hypothèse nous semble raisonnable dans la mesure où nous avons vu plus haut (schéma 1) qu'un intermédiaire lithié **3** peut évoluer en hydroxycétone **5** tandis que la cyanhydrine **4** ne donne pas **5**.

Pour accéder aux aldéhydes α -énols **13** il nous fallait enfin déprotéger la fonction alcool des composés **11**. Compte tenu de la réactivité de **11** et de l'hydrolyse possible de certains aldéhydes α -énols **13**, la déprotection doit être réalisée dans des conditions douces par de l'acétate de sodium ¹⁰ en utilisant préférentiellement **11** ($X = Cl$).

La réaction réalisée au sein du THF permet ainsi d'obtenir un mélange des aldéhydes **12** et **13** (formes Z et E lorsque $R^1 \neq R^2$) qui traité par SiO_2 conduit à **13** par hydrolyse de **12** (schéma 3).

Il faut noter que contrairement aux aldéhydes α -énols monosubstitués **6** qui sont stables à l'air ambiant, les composés disubstitués **13** se dégradent lentement.

Partie expérimentale

Les spectres de RMN ¹H sont enregistrés avec un spectrographe Bruker WP 80 et les spectres de RMN ¹³C avec un spectrographe Bruker AM 300. Les résultats sont donnés en 10^{-6} (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence interne). Les conventions sont les suivantes : s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet.

Les spectres infra-rouge sont enregistrés avec le spectromètre à réseau Perkin Elmer n° 1420, les composés étant en solution dans CCl_4 . Les résultats sont donnés en cm^{-1} avec les conventions suivantes : F : bande forte ; f : bande faible ; m : bande moyenne ; L : bande large. Les spectres de masse sont enregistrés avec un spectromètre de masse Varian Mat 311. Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc Kofler.

Les α -hydroxyméthyl époxydes **1** sont aisément préparés selon une méthode mise au point dans notre laboratoire ¹.

Synthèse des α -bromo α' -hydroxy méthyl cétones **5**

5 mmoles d'époxyde **1** en solution dans 15 ml de THF et 2,5 mmoles de Li_2NiBr_4/THF (6,25 ml) sont agités à température ambiante sous atmosphère d'azote. Après six heures de réaction, le précipité formé est filtré, le milieu hydrolysé et extrait par l'éther. Après évaporation de l'éther, on isole les composés **5** souillés de faibles quantités de cyanhydrines **4**. Les cétones **5** sont thermiquement instables et ne peuvent être purifiés correctement par distillation. Le pourcentage relatif de **5** et de **4** est déterminé par RMN ¹H.

$R^1 = C_6H_5$, RMN ¹H ($CDCl_3$) : **5/4** = 83/17 ; **5** ; 7,35 (L, 5H) ; 5,49 (s, 1H) ; 4,42 (s, 2H) ; 3,35 (L, 4H). **4** ; 7,35 (L, 5H) ; 5,05 (s, 1H) ; 3,85 (AB, 2H) ; 3,35 (L, 2H).

$R^1 = pClC_6H_4$, RMN ¹H ($CDCl_3$) : **5/4** = 80/20 ; **5** ; 7,36 (L, 4H) ; 5,47 (s, 1H) ; 4,52 (s, 2H) ; 4,05 (L, 1H). **4** ; 7,36 (L, 4H) ; 5,02 (s, 1H) ; 3,86 (AB, 2H) ; 4,05 (L, 2H).

$R^1 = pMeC_6H_4$; RMN ¹H ($CDCl_3 + CF_3COOH$) ; **5/4** : 85/15 ; **5** ; 7,11 (m, 4H) ; 2,26 (s, 3H) ; 5,35 (s, 1H) ; 4,41 (s, 2H). **4** ; 7,02 - 7,47 (m, 4H) ; 2,30 (s, 3H) ; 5,00 (s, 1H) ; 4,00 (AB, 2H).

$R^1 = pNO_2C_6H_4$, RMN ¹H ($CDCl_3$) ; **5/4** = 83/17 ; **5** ; 7,59 - 8,27 (m, 4H) ; 5,61 (s, 1H) ; 4,59 (AB, 2H) ; 3,07 (L, 1H). **4** ; 7,40 - 7,80 (m, 4H) ; 5,15 (s, 1H) ; 3,80 (AB, 2H) ; 3,07 (L, 1H).

$R^1 = C_2H_5$, RMN ¹H ($CDCl_3$) ; 2,05 (m, 2H) ; 1,05 (t, 3H) ; 4,32 (t, 1H) ; 4,60 (AB, 2H) ; 3,10 (L, 1H).

Synthèse des α -hydroxy aldéhydes **6**

5 mmoles du mélange **4** + **5** obtenu précédemment et 7,5 mmoles de pyridine sont portés au reflux du THF pendant 2 heures (lorsque $R^1 = pNO_2C_6H_4$, on utilise CH_3CN au lieu du THF). Après hydrolyse (20

ml HCl 0,4 N) et extraction par l'éther, la phase étherée est lavée puis évaporée. Les α -hydroxy aldéhydes **6** sont purifiés soit par recristallisation dans l'éthanol, soit par chromatographie sur colonne de silice 60 A ϕ , 35-70 μ m. (éluant éther/éther de pétrole ; 40/60).

6, R¹ = C₆H₅ ; Rdt = 70 % ; F = 119°C ; RMN ¹H (CDCl₃) 7,27 - 7,87 (m, 5H) ; 9,22 (1H) ; 6,14 (1H) ; 6,71 (1H) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) 3446 F ; 1672 F ; 1648 F ; Masse M⁺ calc. (tr.) 148,05243 (148,0527) ; Analyse calc. (tr.) C % 72,97 (72,72) ; H % 5,41 (5,39).

6, R¹ = pClC₆H₄ ; Rdt = 68 % ; F = 162°C ; RMN ¹H (CDCl₃) 7,31 - 7,82 (m, 4H) ; 9,25 (1H) ; 6,11 (1H) ; 6,66 (1H). IR CCl₄ (cm⁻¹) 3442 F ; 1678 F ; 1651 F ; Masse M⁺ calc. (tr.) 182,01345 (182,0132) ; Analyse calc. (tr.) C % 59,18 (59,06) ; H % 3,84 (3,85) ; Cl 19,45 (19,58).

6, R¹ = pCH₃C₆H₄ ; Rdt = 50 % ; F = 176°C ; RMN ¹H (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 7,17 - 7,81 (m, 4H) ; 2,37 (s, 3H) ; 9,16 (1H) ; 6,29 (1H) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) 3450 F ; 1678 F ; 1645 F ; Masse M⁺ calc. (tr.) 162,06807 (162,0669) ; Analyse calc. (tr.) C % 74,07 (73,89) ; H % 6,17 (6,10).

6, R¹ = pNO₂C₆H₄ ; Rdt = 57 % ; F = 173 - 175°C. RMN ¹H (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 7,97 - 8,34 (m, 4H) ; 9,32 (1H) ; 6,40 (1H). IR CCl₄ (cm⁻¹) 3437 F ; 1680 F ; 1657 F ; Masse M⁺ calc. (tr.) 193,03750 (193,0369) ; Analyse calc. (tr.) C % 55,96 (55,79) ; H % 3,63 (3,64) ; N % 7,25 (7,11).

6, R¹ = C₂H₅. Ce composé instable a été caractérisé à l'état d'acétate : Rdt = 44 %. RMN ¹H (CDCl₃) 2,25 (m, 2H) ; 1,11 (t, 3H) ; 9,24 (s, 1H) ; 6,31 (t, 1H) ; 2,16 (s, 3H) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) ν_{CO} = 1757 F et 1707 m.

Ouverture des α -hydroxyméthyl époxydes 2 par l'acide bromhydrique. Synthèse des α -bromocyanhydrines 8

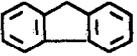
5 mmoles d'époxyde sont solubilisées dans 20 ml d'acétonitrile. 1 ml d'acide bromhydrique à 48 % est ajouté dans la solution. Le mélange est porté à reflux pendant 1 heure, puis il est dilué par 100 ml d'eau salée et extrait par 3 x 30 ml d'éther. La phase étherée est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, elle est ensuite séchée et évaporée. Les cyanhydrines **8** sont recristallisées dans le chloroforme ou le toluène.

8, R¹ = C₆H₅ ; R² = H ; Rdt = 82 % ; F = 139,5°C ; RMN ¹H (CD₃COCD₃) 7,47 (m, 5H) ; 5,45 (s, 1H) ; 3,76 (partie AB d'un système ABX, J² = 10, J³ = 6, m, 2H) ; 5,96 (s, 1H) ; 4,77 (partie X d'un système ABX, J³ = 6, t, 1H) ; IR Nujol (cm⁻¹) 2260 f ; 3320 L ; analyse calc. (tr.) C % 46,88 (47,04) ; H % 3,94 (3,94) ; N % 5,47 (5,44) ; Br % 31,26 (31,18).

8, R¹ = pClC₆H₄ ; R² = H ; Rdt = 90 % ; F = 135°C ; RMN ¹H (CD₃COCD₃) 7,47 (m, 4H) ; 5,37 (s, 1H) ; 3,75 (partie AB d'un système ABX, J² = 12, J³ = 6, m, 2H) ; 5,96 (s, 1H) ; 4,77 (partie X d'un système ABX, J³ = 6, t, 1H) ; IR nujol (cm⁻¹) 2250 f ; 3410 m ; 3300 L ; Analyse calc. (tr.) C % 41,38 (41,58) ; H % 3,10 (3,23) ; N % 4,83 (4,73) ; Br % 27,59 (27,39).

8, R¹ = pNO₂C₆H₄ ; R² = H ; Rdt = 73 % ; F = 162°C ; RMN ¹H (CD₃COCD₃) 8,06 (m, 4H) ; 5,52 (s, 1H) ; 3,80 (partie AB d'un système ABX, J² = 12, J³ = 6, m, 2H) ; 6,20 (s, 1H) ; 4,95 (partie X d'un système ABX, J³ = 6, t, 1H) ; IR Nujol (cm⁻¹) 2256 f ; 3540 m 3270 L ; Analyse calc. (tr.) C % 39,89 (40,09) ; H % 3,01 (3,11) ; N % 9,30 (9,23) ; Br % 26,54 (26,44).

8, R¹ = R² = C₆H₅-CH₂ ; Rdt = 62 % ; F = 174°C ; RMN ¹H (CD₃COCD₃) 7,30 (m, 10H) ; 3,47 (AB, J² = 14, 2H) ; 3,40 (AB, J² = 14, 2H) ; 3,72 (partie AB d'un système AB X, J² = 10, J³ = 6, m, 2H) ; 5,77 (s, 1H) ; 4,75 (partie X d'un système ABX, J³ = 6, t, 1H) ; IR Nujol (cm⁻¹) 2260 f ; 3310 L ; Analyse calc. (tr.) C % 60,01 (60,18) ; H % 5,04 (5,02) ; N % 3,89 (3,85) ; Br % 22,18 (21,87).

8, $R^1 = R^2 =$  ; Rdt = 85 % ; F = 112°C ; RMN ^1H (CD_3COCD_3) 8,12 - 7,25 (m,

8H) ; 3,17 (partie AB d'un système ABX, $J^2 = 12$, $J^3 = 6$, m, 2H) ; 6,32 (s, 1H) ; 4,67 (partie X d'un système ABX, $J^3 = 6$, t, 1H) ; IR Nujol (cm^{-1}) 2250 f ; 3430 m ; 3250 L ; Masse calc. (tr.) 329,0051 (329,004).

Protection des époxydes 2 par un groupement acétyle. Synthèse des α -cyano α -acétoxyméthylépoxydes 7.

5 mmoles d'époxyde 2 sont solubilisées dans 20 ml d'acétonitrile sec. On ajoute dans le milieu 5,5 mmoles de chlorure d'acétyle (0,43 g) et 5 mmoles de pyridine (0,4 g). Le milieu est agité à température ambiante pendant 1 heure. La solution est ensuite diluée par 50 ml d'eau salée et extraite plusieurs fois à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau et au bicarbonate de sodium, puis séchée et évaporée.

7, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R^2 = \text{H}$; Rdt = 93 % ; F = 71°C ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,35 (s, 5H) ; 4,17 (s, 1H) ; 4,32 (AB, 2H) ; 2,05 (s, 3H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 2255 f ; 1735 F.

7, $R^1 = \text{pClC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{H}$; Rdt = 92 % ; F = 97°C ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,36 (s, 4H) ; 4,22 (s, 1H) ; 4,37 (AB, 2H) ; 2,10 (s, 3H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 2245 f ; 1733 F.

7, $R^1 = \text{pMeC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{H}$; Rdt = 95 % ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,25 (m, 4H) ; 2,31 (s, 3H) ; 4,15 (s, 1H) ; 4,33 (AB, 2H) ; 2,10 (s, 3H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 2250 f ; 1745 F.

7, $R^1 = \text{pNO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{H}$; Rdt = 89 % ; F = 90°C ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,92 (m, 4H) ; 4,42 (s, 1H) ; 4,45 (AB, 2H) ; 2,20 (s, 3H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 2250 f ; 1745 F.

7, $R^1 = R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; Rdt = 67 % ; F = 99°C ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,35 (m, 10H) ; 4,05 (AB, 2H) ; 2,05 (s, 3H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 2255 f ; 1740 F.

7, $R^1 = R^2 = \text{fluorenyl}$; Rdt = 84 % ; F = 114°C ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,50 (m, 8H) ; 4,70 (AB, 2H) ; 2,17 (s, 3H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 2245 f ; 1740 F.

7, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R^2 = \text{CH}_3$; Rdt = 82 % ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,35 (s, 5H) ; 3,87 (AB, 2H) ; 2,07 (s, 3H) ; 1,92 (s, 3H).

7, $R^1 = \text{pMeC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; Rdt = 89 % ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,45 - 7,12 (m, 9H) ; 4,07 (AB, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; 2,15 (s, 3H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 2255 f ; 1740 F.

Ouverture des époxydes 7 par l'acide bromhydrique ou l'acide chlorhydrique en milieu anhydre : synthèse des α -halo α' -acétoxy cyanhydrines 9.

5 mmoles d'époxyde sont solubilisées dans 20 ml d'acétonitrile distillé sur P_2O_5 . On fait buller HBr gazeux ou HCl gazeux pendant 1 à 2 minutes. Le milieu est agité à température ambiante pendant un temps t, puis dilué par 100 ml d'eau salée et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre. Elle est ensuite séchée et évaporée.

9, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R^2 = \text{H}$; X = Br ; t = 15 mn ; Rdt = 70 % ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,37 (m, 5H) ; 5,07 (s, 1H) ; 4,20 (AB, 2H) ; 2,05 (s, 3H) ; IR Nujol (cm^{-1}) 3400 L ; 2250 f ; 1740 F ; Masse ($\text{M}^+ - \text{Br}$) calc. (tr.) 218,0817 (218,082).

9, $R^1 = \text{pClC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{H}$; X = Br ; t = 15 mn ; Rdt = 90 % ; RMN ^1H (CDCl_3) 7,37 (m, 4H) ; 5,07 (s, 1H) ; 4,25 (AB, 2H) ; 2,12 (s, 3H) ; IR Nujol (cm^{-1}) 3400 L ; 2250 f ; 1757 F.

9, $R^1 = pMeC_6H_4$; $R^2 = H$; $X = Br$; $t = 15$ mn; $Rdt = 84$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,30 (m, 4H); 2,32 (s, 3H); 5,07 (s, 1H); 4,18 (AB, 2H); 2,05 (s, 3H); IR Nujol (cm^{-1}) 3400 L; 2250 f; 2745 F; Masse calc. (tr.) 284,0048 (284,005).

9, $R^1 = R^2 = C_6H_5$; $X = Br$; $t = 15$ mn; $Rdt = 85$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,17 - 7,75 (m, 10H); 4,37 (AB, 2H); 1,95 (s, 3H); IR CCl_4 (cm^{-1}) 3565 F; 3390 L; 2240 f; 1755 F; Masse ($M^+ - Br$) calc. (tr.) 294,1130 (294,113).

9, $R^1 = R^2 = fluorenyl$; $X = Br$; $t = 15$ mn; $Rdt = 80$ %; RMN^1H (CD_3COCD_3) 7,20 - 8,25 (m, 8H); 3,70 (s, 2H); 1,84 (s, 3H); 4,22 (L, 1H); IR CCl_4 (cm^{-1}) 3535 F; 3390 L; 2240 f; 1755 F; Analyse calc. (tr.) C % 58,08 (58,01); H % 3,80 (3,79); N % 3,76 (3,72); Br. 21,47 (21,22).

9, $R^1 = R^2 = C_6H_5$; $X = Cl$; $t = 5$ heures; $Rdt = 88$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,27 - 7,70 (m, 10H); 4,62 (L, 1H); 4,37 (AB, 2H); 2,07 (s, 3H); IR CCl_4 (cm^{-1}) 3560 F; 3370 L; 2247 f; 1745 F.

9, $R^1 = R^2 = fluorenyl$; $X = Cl$; $t = 4$ heures; $Rdt = 83$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,15 - 8,10 (m, 8H); 5,00 (L, 1H); 3,71 (s, 2H); 1,85 (s, 3H); IR CCl_4 (cm^{-1}) 3540 F; 3390 L; 2240 f; 1753 F.

9, $R^1 = C_6H_5$; $R^2 = CH_3$; $X = Cl$; $t = 26$ heures; $Rdt = 52$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,32 - 7,75 (m, 5H); 4,32 (s, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,00 (s, 3H).

9, $R^1 = pMeC_6H_4$; C_6H_5 ; $X = Cl$; $t = 5$ heures; $Rdt = 90$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,05 - 7,72 (m, 9H); 5,45 (L, 1H); 4,40 (AB, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); IR CCl_4 (cm^{-1}) 3560 F; 3370 L; 2250 f; 1740 F.

Synthèse des α -halo α -acetoxyméthylcétones 11

5 mmoles de cyanhydrine sont solubilisées dans 20 ml d'éthanol. On ajoute 2,5 g (10 mmoles) d'acétate de nickel tétrahydraté. Le milieu hétérogène est agité pendant 1 heure à température ambiante, puis filtré. Le filtrat est dilué par 100 ml d'eau et extrait par 3 x 20 ml d'éther. La phase étherée est ensuite lavée, séchée et évaporée.

Sous forme huileuse, les cétones **11** ne peuvent être purifiées ni par chromatographie sur colonne ni par distillation sous pression réduite car elles se dégradent dans ces conditions.

11, $R^1 = C_6H_5$; $R^2 = H$; $X = Br$; $Rdt = 99$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,35 (s, 5H); 5,52 (s, 1H); 4,85 (s, 2H); 2,07 (s, 3H); IR Nujol (cm^{-1}) 1735 F; 1745 F; Masse calc. (tr.) 269,9891 (269,988).

11, $R^1 = pClC_6H_4$; $R^2 = H$; $X = Br$; $Rdt = 90$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,32 (m, 4H); 5,50 (s, 1H); 4,87 (s, 2H); 2,07 (s, 3H); IR Nujol (cm^{-1}) 1746 F; 1750 F; Masse calc. (tr.) 303,9502 (303,952).

11, $R^1 = pMeC_6H_4$; $R^2 = H$; $X = Br$; $Rdt = 89$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,21 (m, 4H); 5,50 (s, 1H); 4,85 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); IR Nujol (cm^{-1}) 1735 L; Masse calc. (tr.) 284,0050 (284,005).

11, $R^1 = R^2 = C_6H_5$; $X = Br$; $Rdt = 95$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,35 (s, 10H); 5,17 (s, 2H); 2,07 (s, 3H); IR Nujol (cm^{-1}) 1725 F; 1745 F.

11, $R^1 = R^2 = fluorenyl$; $X = Br$; $F = 117^\circ C$; $Rdt = 90$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,17 - 7,85 (m, 8H); 4,35 (s, 2H); 1,96 (s, 3H); IR Nujol (cm^{-1}) 1740 F; 1755 F; Masse calc. (tr.) 344,0048 (344,005); Analyse calc. (tr.) C % 59,15 (59,13); H % 3,79 (3,75); Br. 23,15 (21,24).

11, $R^1 = R^2 = C_6H_5$; $X = Cl$; $Rdt = 92$ %; RMN^1H ($CDCl_3$) 7,32 (s, 10H); 5,17 (s, 2H); 2,07 (s, 3H); IR Nujol (cm^{-1}) 1725 F; 1750 F.

11, R¹ = R² = fluorenyl ; X = Cl ; Rdt = 95 % ; RMN ¹H (CDCl₃) 7,31 - 7,80 (m, 8H) ; 4,35 (s, 2H) ; 2,00 (s, 3H).

11, R¹ = pMeC₆H₄ ; R² = C₆H₅ ; X = Cl ; Rdt = 91 % ; RMN ¹H (CDCl₃) 7,30 (s, 5H) ; 7,17 (s, 4H) ; 5,17 (s, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) 1735 F ; 1750 F.

11, R¹ = C₆H₅ ; R² = CH₃ ; X = Cl ; Rdt = 86 % ; RMN ¹H (CDCl₃) 7,30 - 7,52 (m, 5H) ; 4,97 (AB, 2H) ; 2,10 (s, 3H) ; 2,00 (s, 3H) ; IR film (cm⁻¹) 1725 F ; 1748 F.

Réaction des α-chloro α'-acétoxyéthylcétone 11 avec l'acétate de sodium. Synthèse du mélange d'aldéhydes α-énols 12 + 13 et obtention de 13

A 5 mmoles de la cétone **11** dans 20 ml de THF, on ajoute 15 mmoles d'acétate de sodium. Le mélange est chauffé à 65-68°C dans un bain d'huile sous agitation pendant un temps t. On hydrolyse par 50 ml d'eau et on extrait par 3 x 20 ml d'éther. La phase étherée est lavée, séchée et évaporée.

La transformation de **12** en **13** se fait lors de la purification du mélange par passage sur colonne de SiO₂, élution éther/pentane (2/8). Lorsque R¹ = R² = C₆H₅, il faut traiter le mélange **12** + **13** par SiO₂ dans un mélange éther/éther de pétrole (2/8) pendant 14 heures, pour isoler l'aldéhyde α-énol **13** à l'état pur.

13, R¹ = R² = C₆H₅ ; t = 7 heures ; Rdt = 41 % ; F = 94 - 95°C ; 7,22 - 7,62 (m, 10H) ; 6,72 (s, 1H) ; 9,22 (s, 1H) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) 3415 F ; 1649 F ; Masse calc. (tr.) 224,0837 (224,084) ; Analyse calc. (tr.) C % 80,36 (80,05) ; 5,36 (5,22).

13, R¹ = pMeC₆H₄ ; R² = C₆H₅ ; t = 5 heures ; Rdt = 47 % ; RMN ¹H (CDCl₃) (Z + E) 9,17 et 9,12 (2 sing., Z et E, 1H) ; 7,00 - 7,77 (m, 9H) ; 6,67 (L, 1H) ; 2,40 et 2,32 (2 sing., Z et E, 3H) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) 3410 F ; 1645 F ; Masse calc. (tr.) 238,0994 (238,100).

13, R¹ = C₆H₅ ; R² = CH₃ ; t = 16 heures ; Rdt = 34 %. RMN ¹H (CCl₄) 9,20 (s, 1H) ; 7,20 - 7,50 (m, 5H) ; 2,25 (s, 3H) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) 3520 F ; 1725 F.

L'hydrolyse lente à l'air ambiant des aldéhydes α-énols s'accompagne de la formation des cétones R¹R²C=O que l'on caractérise par IR et RMN.

Bibliographie

- 1 a) Mauger, J. et Robert, A., J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1986**, 395-396.
b) Mauger, J. et Robert, A., Tetrahedron **1988**, *44*, 2493 - 2502.
- 2 Khamliche, L. et Robert, A., J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1987**, 1869 - 1870.
- 3 Viehe, H.G. ; Merenyi, R. ; Stella, L. ; Janousek, Z., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1979**, *18*, 917 - 932.
- 4 Flynn, D.L. ; Mitscher, L.A. ; Veysoglu, T. et Wielogoski, Z., Heterocycles **1982**, *18*, 83 - 86.
- 5 Ramage, R. ; Griffiths, G.J. ; Shutt, F.E. et Sweency, J.N.A., J. Chem. Soc. Perkin Trans, **1984**, 1531 - 1537.
- 6 Vogeli, U. et Philipsborn, W.V., Org. Magn. Res. **1975**, *7*, 617-627.
- 7 Hertenstein, U. ; Hunig, S. ; Reichelt, H. et Schaller, R., Chem. Ber., **1982**, *115*, 261-287.
- 8 Schlunegger, U.P., Angew. Chem. Int. Ed., **1975**, *14*, 679-688.
- 9 Wehrli, F.W., J. Chem. Soc. Chem. Commun., **1975**, 663-664.
- 10 Weygand, F. ; Simon, H. et Floss, H.G., Chem. Ber., **1961**, 3135-3144.