

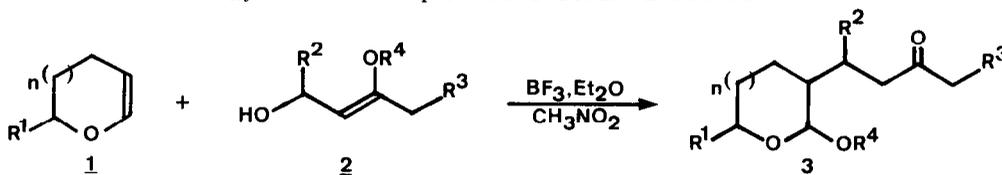
REACTION DES VINYLOGUES D'HEMIACETALS ET DE LEURS EQUIVALENTS  
SYNTHETIQUES SUR LES ETHERS D'ENOLS HETEROCYCLIQUES

Jean-Marie Poirier\* et Gilles Dujardin

Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences  
et des Techniques de Rouen et IRCOF  
U.A 464 du CNRS, 76130 Mont Saint Aignan, France.

Summary : We describe the reaction of hemiacetal vinylogs 2 or their synthetic equivalent with cyclic enol ethers 1 yielding ketoacetals 3. Acidic treatment of these compounds leads to bicyclic heterocycles 8 or enone aldehyde 12 depending on the nature of substituents R<sup>1</sup>.

Nous décrivons ici une méthode simple de préparation des cétoacétals 3. Ceux-ci sont obtenus par réaction des éthers d'énols hétérocycliques 1 avec les vinylogues d'hémiacétals 2 (à fonction alcool primaire ou secondaire) en présence de quantité catalytique d'éthérate de trifluorure de bore (tableau 1) (1). Nous avons ainsi accès à des composés dicarbonylés-1,5 fonctionnalisés dont l'une des fonctions carbonyles est bloquée sous forme d'acétal.



Rappelons que les vinylogues d'hémiacétals 2 conduisent à des composés dicarbonylés-1,5 par réaction avec les éthers d'énols silylés d'aldéhydes ou de cétones simples ou  $\alpha$ -hétérosubstitués (2).

Les cétoacétals 3a, b, e, f sont obtenus sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères séparés par chromatographie éclair. La mesure des constantes de couplage du proton acétalique montre que la configuration prédominante est cis dans le cas des dérivés tétrahydropyranniques (3e, f) (rapport cis/trans = 65/35) (3) et trans dans le cas des dérivés tétrahydrofuranniques (3a, b) (rapport trans/cis = 62/38) (4).

Dans cette réaction avec les éthers d'énols hétérocycliques 1, les produits secondaires caractérisés sont l'alcoycétone 4, provenant de la décomposition du vinylogue d'hémiacétal 2, et l'acétal 5.

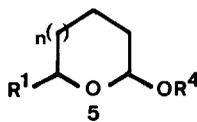
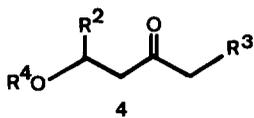


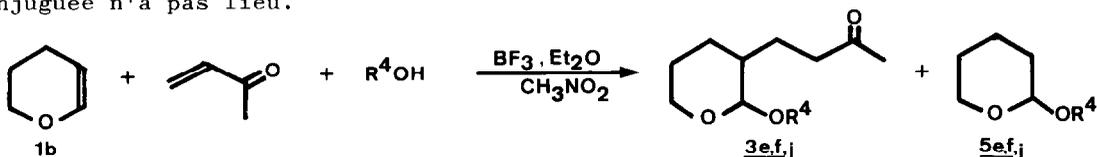
Tableau 1 : SYNTHÈSE DES CÉTOACÉTALS 3 AVEC LES VINYLOGUES D'HEMIACÉTALS 2

Ether d'énol			Vinylogue d'hémiacétal				Durée de la réaction <sup>a</sup>	Cétoacétal <u>3</u>	Rdt% <sup>b</sup>
<u>1</u>	n	R <sup>1</sup>	<u>2</u>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>			
<u>1a</u>	0	H	<u>2a</u>	H	H	Me	1h	<u>3a</u>	50
<u>1a</u>	0	H	<u>2b</u>	H	H	Et	0,5h	<u>3b</u>	35
<u>1a</u>	0	H	<u>2c</u>	H	Et	Me	3h	<u>3c</u>	42
<u>1a</u>	0	H	<u>2d</u>	Me	H	Me	1h	<u>3d</u>	30
<u>1b</u>	1	H	<u>2a</u>	H	H	Me	0,5h	<u>3e</u>	57
<u>1b</u>	1	H	<u>2b</u>	H	H	Et	0,5h	<u>3f</u>	35
<u>1b</u>	1	H	<u>2c</u>	H	Et	Me	3h	<u>3g</u>	35
<u>1c</u>	1	OMe	<u>2a</u>	H	H	Me	0,5h	<u>3h</u>	56
<u>1c</u>	1	OMe	<u>2c</u>	H	Et	Me	3h	<u>3i</u>	40

a) température : - 20°C Solvant : nitrométhane (1).

b) rendement en produit purifié par chromatographie éclair par rapport à l'éther d'énol 1.

Le vinylogue d'hémiacétal peut être remplacé (5) par un mélange énone-alcool (tableau 2). Dans le cas du méthanol et de l'éthanol, la formation du cétoacétal 3 est fortement concurrencée par celle de l'acétal 5. Néanmoins, l'utilisation d'un alcool plus encombré, le sec-butanol, permet de préparer avec un rendement acceptable le cétoacétal 3j (6). En l'absence d'alcool, l'addition conjuguée n'a pas lieu.



Les cétoacétals 3 préparés par cette voie ne présentent pas le même rapport diastéréoisomérique que précédemment.

Tableau 2 : SYNTHÈSE DES CÉTOACÉTALS 3 A L'AIDE D'UN MÉLANGE ÉNONE-ALCOOL.

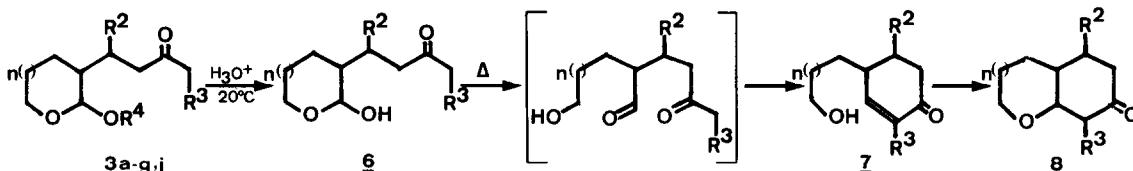
R <sup>4</sup> OH	Durée de la réaction	Cétoacétal <u>3</u>	Rdt% <sup>a</sup>
sans	1h	aucune réaction	
MeOH	1h	<u>3e</u>	21
EtOH	0,5h	<u>3f</u>	31
sec-BuOH	1h	<u>3j</u>	50

a) Rendement en produit purifié par chromatographie éclair.

Les cétoacétals 3a et 3e ont été également préparés (4) par réaction radicalaire à partir des mêmes éthers d'énols 1a et 1b et de méthylvinylcétone, en présence de sels de mercure.

L'hydrolyse acide des cétoacétals 3 conduit à des structures très différentes selon la nature du groupement  $R^1$ .

Pour  $R^1 = H$ , nous avons isolé les produits 6, 7, 8 dont les formations s'expliquent par les réactions suivantes:



L'hémicétal 6e a pu être isolé à température ambiante, tandis qu'à reflux on obtient l'hydroxycétone 7 ou l'hétérocycle 8 (tableau 3) (7).

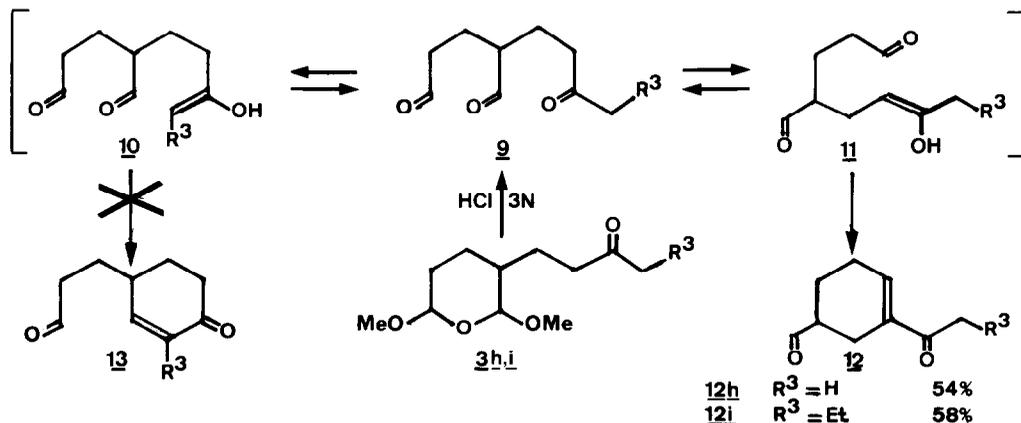
Tableau 3 : TRAITEMENT ACIDE DES CETOACETALS 3 ( $R^1 = H$ ).

Cétoacétal					Produit d'hydrolyse	Rdt% <sup>a</sup>	Cétoacétal					Produit d'hydrolyse	Rdt% <sup>a</sup>
<u>3</u>	n	$R^2$	$R^3$	$R^4$			<u>3</u>	n	$R^2$	$R^3$	$R^4$		
<u>3a</u>	0	H	H	Me	<u>8a</u>	48	<u>3e</u>	1	H	H	Me	<u>8e</u>	55
<u>3b</u>	0	H	H	Et	<u>8a</u>	50	<u>3f</u>	1	H	H	Et	<u>8e</u>	55
<u>3c</u>	0	H	Et	Me	<u>7c</u>	54 <sup>b</sup>	<u>3g</u>	1	H	Et	Me	<u>8g</u>	38
<u>3d</u>	0	Me	H	Me	<u>8d</u>	50	<u>3j</u>	1	H	H	i-Bu	<u>8e</u>	48

a) Rendement en produit purifié par chromatographie éclair par rapport au cétoacétal 3. A côté de 8, on isole 15 à 20 % de composé 7.

b) La formation de 8c n'a pas été observée.

Lorsque  $R^1 = OCH_3$  (cétoacétal 3h, i), un traitement acide similaire (7) conduit à la formation des cétoaldéhydes éthyléniques 12.



La formation des composés dicarbonylés 12 résulte de la cyclisation du cétoaldéhyde intermédiaire 9 par attaque régiospécifique de l'énol 11: le produit isomère 13 issu de l'énol 10 n'a pas été observé.

La méthode que nous présentons permet un accès facile à des composés de la série de l'octahydrobenzofuranne (8a, d) (8) et de l'hexahydrochroman-7-one (8e, g) (9), intermédiaires de la synthèse de produits naturels tels la lycoramine (10) et la juvabione (11).

## REFERENCES ET NOTES

- (1) A 5 mmol d'éther d'énol 1 dans 5 ml de nitrométhane sous argon, on ajoute à température ambiante 10 mmol de vinylogue d'hémiacétal 2 dans 5 ml de nitrométhane puis, à  $-20^{\circ}\text{C}$ , 0,17 ml d'une solution préparée à partir de 13,6 ml d'éthérate de trifluorure de bore et de 3,4 ml d'éther anhydre. L'agitation est poursuivie à cette température (voir tableau 1). On introduit finalement 5 ml d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  à  $-10^{\circ}\text{C}$ . Après retour à la température ambiante, la phase organique est extraite par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée. Le cétoacétal 3 est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole/éther = 100/15).
- (2) P. Duhamel, J.M Poirier, G. Tavel, *Tetrahedron Letters*, 25, 43 (1984)  
P. Duhamel, J.M Poirier, L. Hennequin, *Tetrahedron Letters*, 25, 1471 (1984)  
J.M Poirier, M. Fomani, L. Hennequin, *Bull. Soc. Chim. France*, 436 (1986)  
P. Duhamel, L. Hennequin, J.M Poirier, G. Tavel, C. Vottero, *Tetrahedron* 42, 4777 (1986).
- (3) Acétal 3e :  $J_{2,3}$  (cis) = 2,5 Hz  $J_{2,3}$  (trans) = 6,2 Hz  
Nous remercions D. Davoust, de l'Université de Paris VI pour la réalisation et l'interprétation de spectres de RMN à 500 MHz.
- (4) B. Giese, K. Heuck, H. Lenhardt, U. Lüning, *Chem. Ber.*, 117, 2132 (1984)  
Acétal 3a :  $J_{2,3}$  (cis) = 4,3 Hz  $J_{2,3}$  (trans) = 1,8 Hz
- (5) P. Duhamel, L. Hennequin, N. Poirier et J.M Poirier, *Tetrahedron Letters*, 25, 6201 (1985).
- (6) A 5 mmol d'éther d'énol 1 dans 5 ml de nitrométhane sous argon, on ajoute à température ambiante 10 mmol de méthylvinylcétone dans 10 ml de nitrométhane puis, à  $-20^{\circ}\text{C}$ , 0,136 ml d'éthérate de trifluorure de bore en solution dans 10 mmol d'alcool. L'agitation est poursuivie à cette température (voir tableau 2). La suite du traitement est identique au mode opératoire précédent (1).
- (7) A 2 mmol de cétoacétal 3, on ajoute 5 ml d'HCl 3N et 1 ml de THF. Sous vive agitation, le mélange est porté à reflux jusqu'à disparition de 3, la réaction étant suivie par CCM (durée moyenne : 1 heure). La phase organique est extraite par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée. La produit de cyclisation est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole/éther : 100/25).
- (8) P. Sawlecz, M. Smulkowski, P. Sowinski et E. Borowski, *Pol. J. Chem.* 52, 219 (1978).
- (9) M. Forchiassin, C. Russo, *J. Heterocyclic Chem.* 20, 493 (1983)
- (10) Y. Misaka, T. Mizutani, M. Sekido et S. Uyeo, *J. Chem. Soc.*, 2954 (1968)
- (11) A.J Birch, P.L Macdonald et V.H Powell, *J. Chem. Soc.*, 1469 (1970).

(Received in France 12 April 1987)