

HETEROCYCLISATIONS DES HYDROXY-6 METHOXY-2 HEXENE-2 ET HEPTENE-2 OATES DE METHYLE.

Véronique FAIVRE, Christine LILA, Alfred SAROLI et Alain DOUTHEAU*

Laboratoire de Chimie Organique, Département de Biochimie,
Institut National des Sciences Appliquées de LYON, 20, Avenue Albert Einstein,
F - 69621 VILLEURBANNE Cédex FRANCE

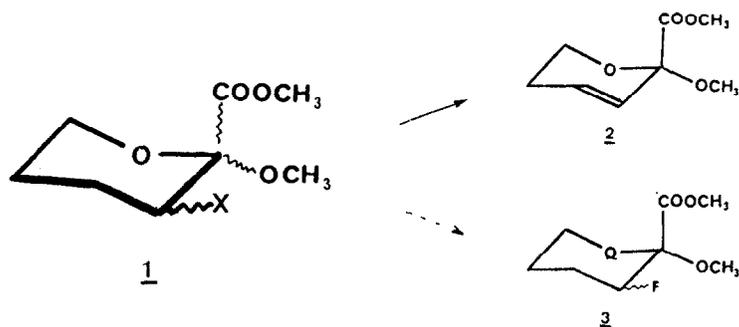
(Received in Belgium 7 February 1989)

Abstract : Tetrahydropyran derivatives 14-17 and 22-25 are formed in good yields by cyclisation of methyl-6-hydroxy-2-hexenoate 6 or 2-heptenoate 7 mediated by various electrophilic reagents (mCPBA, benzeneselenyl chloride, N-bromosuccinimide, iodine). Cyclisations of Z and E isomers are stereospecific. The diastereoselectivity of cyclisation of the secondary alcohol 7 varies with the nature of the electrophilic reagent.

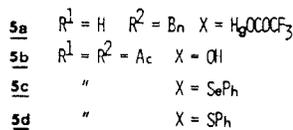
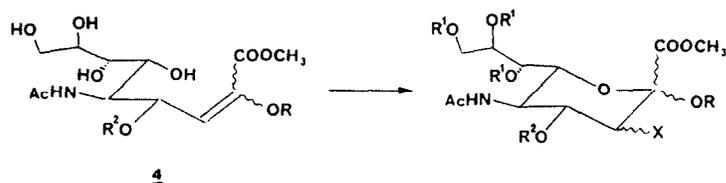
Résumé : Soumis à l'action de divers agents électrophiles (acide m-Cl-perbenzoïque, chlorure de phénylsélénium, N-bromosuccinimide, iode), les hydroxy-6 méthoxy-2 hexène-2 et heptène-2 oates de méthyle 6 et 7 conduisent respectivement aux dérivés tétrahydropyranniques 14 à 17 et 22 à 25 avec de bons rendements. La cyclisation des isomères Z et E de ces alcools est stéréospécifique. Avec l'alcool secondaire 7 la stéréosélectivité de la réaction dépend largement de la nature de l'électrophile.

Poursuivant nos travaux consacrés à la conception et à la synthèse d'inhibiteurs d'enzymes impliquées dans des pathologies (1) nous avons récemment amorcé un programme visant à préparer des inhibiteurs sélectifs de la Neuraminidase virale. Cette enzyme qui catalyse l'hydrolyse de la liaison glycosidique entre l'acide N-acétylneuraminique et le sucre pénultième des glycoprotéines et glycolipides est nécessaire à la prolifération du virus de la grippe (2) et suspectée d'intervenir dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde (3).

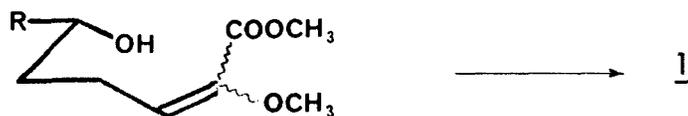
Dans le cadre de ce programme il nous fallait, dans un premier temps, développer une voie d'accès au motif structural 1. Dans ce motif X représente un atome, ou un groupement fonctionnel permettant des transformations synthétiques ultérieures (oxydation, élimination, substitution) autorisant l'accès à des structures inhibitrices potentielles telles que 2 et 3.



Au départ de ce travail, les seuls composés de type 1 décrits dans la littérature étaient les dérivés organomercuriques 2a obtenus par P.Sinaÿ et coll. par action du trifluoroacétate de mercure sur les alcools 4 (4). Très récemment les composés 5b (5) 5c (6) et 5d (7) ont été préparés, en plusieurs étapes, à partir de l'ester méthylique de l'acide déoxy-2 déhydro-2,3 N-acétyl neuraminique.

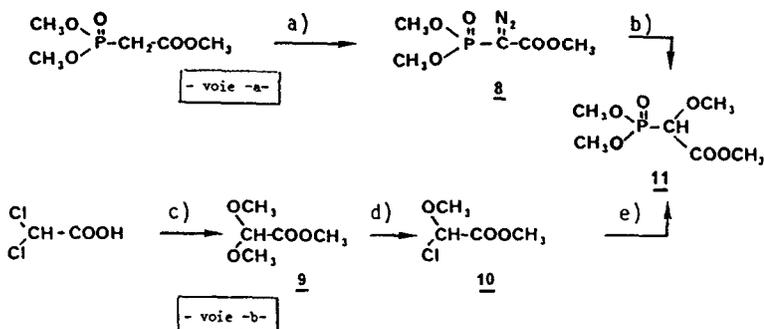


Nous montrons dans ce mémoire qu'il est possible d'accéder, avec de bons rendements, au motif 1 dans lequel X est une fonction variée, par hétérocyclisation d'alcools insaturés tels que 6 ou 7, en étendant l'oxymercuration décrite par P.Sinaÿ à d'autres agents électrophiles ou oxydants (8).

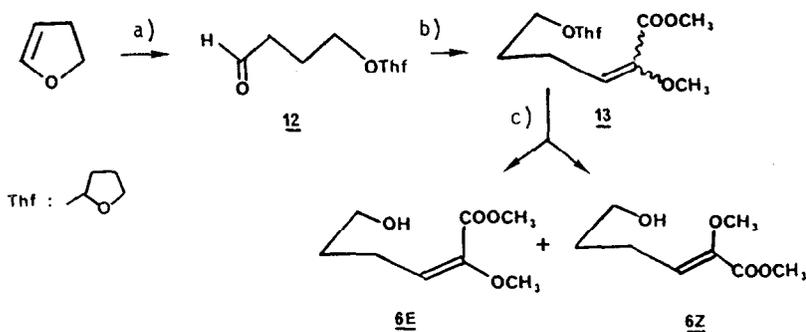


1) Synthèse des alcools 6Z et 6E.

Ils ont été préparés selon la séquence du schéma-2. Le phosphonate 11 utilisé dans cette séquence, peut être obtenu par deux voies (schéma-1). Nous l'avons initialement préparé selon Paulissen et coll. (9) (voie a) puis en utilisant la méthode de H.Gross et coll (10) (voie b) qui nécessite une étape supplémentaire mais permet d'obtenir plusieurs grammes de produit sans faire appel à des purifications chromatographiques. La réaction de Horner - Wadsworth - Emmons entre ce phosphonate 11 et l'aldéhyde 12 (11) conduit au mélange des composés 13 isomères (Rdt = 70%). Après déprotection du groupement hydroxyle (Rdt = 92%), les alcools 6Z (25%) et 6E (75%) sont séparés par chromatographie sur silice (12).



- a) NaH, MeI , Δ , TsN_3 . b) MeOH, $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4\text{Rh}_2$, Δ . c) Na, MeOH, SOCl_2
 d) PCl_5 ; e) $\text{P}(\text{OMe})_3$

SCHEMA-1

- a) H_2O , H^+ cat. b) 11, NaH. c) MeOH, H^+ cat.

SCHEMA-2

2) Hétérocyclisation des alcools 6.

Les structures obtenues dans ces réactions sont représentées dans le tableau-1.

a) Oxydation

Les alcools 6 ont été soumis à l'action de deux oxydants :

- traités par un léger excès d'acide m-chloroperbenzoïque en solution dans le chlorure de méthylène, 6E et 6Z conduisent avec de bons rendements, stéréospécifiquement, aux deux isomères du méthoxycarbonyl-2, méthoxy-2, tétrahydropyranol-3, 14. Ces composés résultent de l'ouverture régiosélective par la fonction alcool des époxydes intermédiaires qui n'ont pu être isolés ni même mis en évidence dans le milieu réactionnel. La stéréospécificité de la réaction d'oxydation-cyclisante suggère un mécanisme d'ouverture concertée (S_N2) des époxydes intermédiaires. Ainsi, bien que la configuration relative des carbones 2 et 3 des composés 14 n'ait pas été déterminée, nous proposons pour ces composés la stéréochimie indiquée, c'est à dire celle qui conserve dans l'hétérocycle formé la configuration de la double liaison initiale. Ces composés sont, par ailleurs, représentés dans leur conformation privilégiée déduite de l'examen de leurs spectres de RMN 1H (350 MHz). Les valeurs des constantes de couplage J_{H3-H4} indiquent en effet l'orientation équatoriale du OH dans 14a (H_3 axial $J_{H3^{ax}-H4^{ax}} = 11,3$ Hz $J_{H3^{ax}-H4^{eq}} = 5,1$ Hz) et axiale du OH dans 14b (H_3 équatorial $1/2 = 7$ Hz) (tableau-2).

Ces conformations privilégiées paraissent en accord avec la stéréochimie proposée. En effet le composé 14a adopte, comme attendu, la conformation dans laquelle le méthoxy est axial (effet anomère) et les substituants carbométhoxy et hydroxy équatoriaux. Dans son isomère 14b le groupement hydroxy est axial, conformation qui conserve l'effet anomère et le carbométhoxy équatorial.

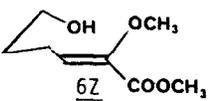
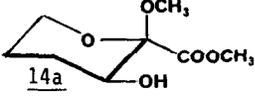
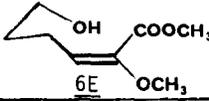
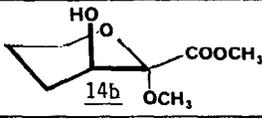
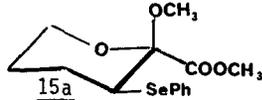
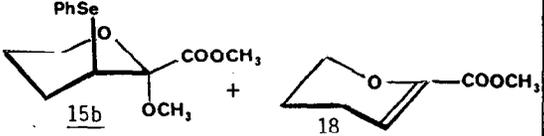
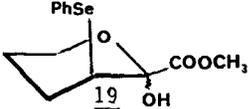
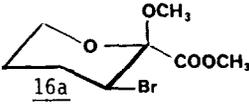
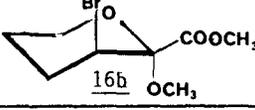
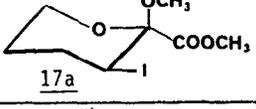
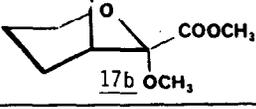
- sous l'action d'un excès d'hydroperoxyde de tertiobutyle en présence de quantités catalytiques d'acétylacétonate de vanadyle, l'alcool 6E conduit au même composé 14b que précédemment, avec toutefois un rendement légèrement plus faible. Dans les mêmes conditions l'isomère 6Z n'est par contre cyclisé que lentement en 14a et sa transformation reste incomplète même après plusieurs heures de reflux.

L'oxydation d'alcools allyliques ou homoallyliques par l'hydroperoxyde de tertiobutyle en présence de $VO(acac)_2$ est largement décrite dans la littérature (13). Nos résultats confirment que l'oxydation de doubles liaisons situées à plus longue distance de la fonction alcool est également possible avec ce réactif (14). Dans ces conditions, même en l'absence d'une catalyse acide, les époxydes intermédiaires subissent également l'attaque nucléophile de la fonction alcool, pour conduire aux composés 14.

b) Sélénation

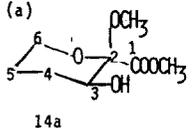
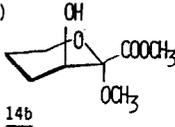
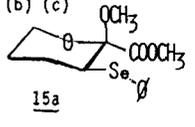
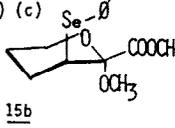
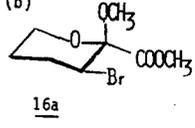
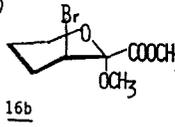
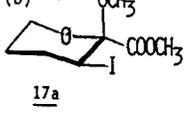
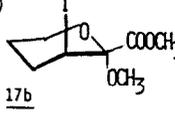
Soumis à l'action d'un léger excès de chlorure de phénylsélénium, les alcools 6Z et 6E conduisent, à nouveau de façon stéréospécifique, aux deux isomères des composés tétrahydropyranniques 15. Nous avons attribué à 15a et 15b la stéréochimie indiquée sur les mêmes bases que précédemment pour les tétrahydropyrannols 14.

Avec l'alcool 6E la formation de 15b s'accompagne de celle d'une petite quantité de produit d'élimination 18 et le rendement reste moyen. Nous avons tenté d'améliorer ce rendement en utilisant un autre agent de sélénation, le N-phthalimidure de phénylsélénium (NPPS) en présence de quantités catalytiques de tétrachlorure d'étain. Ces conditions ont été proposées par Nicolaou pour palier aux inconvénients des autres sources d'ions

ALCOOL DE DEPART	AGENT DE CYCLISATION	HETEROCYCLES FORMES *	RDT %
	m-ClPhCO ₃ H		76
"	t-BuOOH VO(acac) ₂	<u>14a</u>	60
	m-ClPhCO ₃ H		82
"	t-BuOOH VO(acac) ₂	<u>14b</u>	75
<u>6Z</u>	PhSeCl		90
<u>6E</u>	"		45 5
<u>6E</u>	N.P.P.S. SnCl ₄ cat.	<u>15b</u> + 	82 4
<u>6Z</u>	N.B.S.		95
<u>6E</u>	"		82
<u>6Z</u>	I ₂		94
<u>6E</u>	"		95

* : ces composés sont des mélanges racémiques

TABLEAU-1

HETEROCYCLE	-C=O OCH ₃	OCH ₃	H ₃	H ₄ ^{eq}	H ₄ ^{ax}	H ₅ ^{eq}	H ₅ ^{ax}	H ₆ ^{eq}	H ₆ ^{ax}
(a)  14a	3,34 s	3,33 s	3,87 dxd J=11,3 = 5,1	1,65 dxm J=12,6	1,55 q* x d J=12,6 = 4,2	1,1 dxm J=12,5	1,37 q* x t* J=12,5 = 4,2	3,35 dxm J=12,5	3,15 t* x d J=12,5 = 2,8
(a)  14b	3,45 s	3,10 s	4,05 se 1/2=7	1,57 dxm J=13,3	1,87 txdxd J=13,3 = 4,9 = 2,8	0,85 dxm J=13,3	1,76 qxt J=13,3 = 4,2	3,52 dxdxdxd J=11,2 = 4,9 = 2,1 = 1,5	3,39 txd J=11,2 = 2,1
(b) (c)  15a	3,50 s	3,35 s	3,70 dxd J=12,7 = 4,6	1,94 dxm J=13,0	2,2 qxd J=13,0 = 4,1	1,03 dxm J=12,9	1,38 qxdxd J=12,9 = 5,0 = 3,5	3,41 dxdxdxd J=11,2 = 5,0 = 2,1 = 1,5	3,28 txd J=11,2 = 2,6
(a) (c)  15b	3,40 s	3,10 s	3,76 se 1/2=7	1,81 dxm J=13,3	2,37 txt J=13,3 = 3,5	0,97 dxm J=13,3	2,05 qxdxd J=12,6 = 5,6 = 3,5	3,54 dxdxdxd J=11,9 = 5,3 = 2,0 = 1,5	3,46 txd J=11,9 = 3,0
(b)  16a	3,75 s	3,40 s	4,15 dxd J=12,0 = 4,6	2,05 dxm J=13,1	2,25 qxd J=13,1 = 4,2	1,65 dxm J=13,0	1,90 qxdxd J=13,0 = 6,0 = 4,2	3,70 dxdxdxd J=11,5 = 4,7 = 2,1 = 1,5	3,55 txd J=11,5 = 2,6
(b)  16b	3,80 s	3,25 s	4,35 se 1/2=7	2,0 dxm J=13,7	2,45 txt J=13,7 = 3,5	1,38 dxm J=13,0	2,17 qxdxd J=13,0 = 5,0 = 3,5	3,90 dxdxdxd J=11,5 = 5,2 = 3,0 = 1,5	3,75 txd J=11,5 = 2,8
(b)  17a	3,82 s	3,50 s	4,35 dxd J=12,5 = 4,4	2,25 dxq J=12,8 = 3,5	2,45 qxd J=12,8 = 3,9	1,58 dxm J=12,8	1,95 qxt J=12,8 = 4,5	3,88 dxdxdxd J=12,4 = 5,0 = 2,1 = 1,5	3,70 txd J=12,4 = 2,5
(b)  17b	3,85 s	3,25 s	4,50 se 1/2=7	1,98 dxm J=14,3	2,35 txt J=14,3 = 3,5	1,55 dxm J=14,3	2,18 qxdxd J=13,5 = 5,0 = 3,6	3,90 dxdxdxd J=11,3 = 5,0 = 2,0 = 1,5	3,75 txd J=11,3 = 2,6

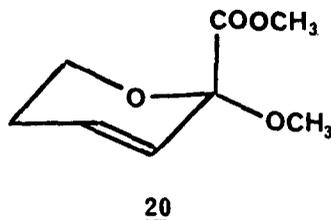
(a):350 MHz, C₆D₆ (b):300 MHz, CDCl₃ (c):autres protons: 7,50 (m,2H); 7,0 (m,3H)* : pseudo-quartet ou pseudo-triplet dus aux valeurs très voisines de J_{gem} et J_{ax-ax} ou J_{ax-eq} et J_{eq-eq}. ** :couplage à longue distance

TABLEAU-2

Ph-Se⁺ qui libèrent un acide dans le milieu rendu responsable de réactions parasites, d'élimination en particulier (15). Avec le NPPS la cyclisation de 6E conduit, avec un bon rendement, au composé 15b contaminé par une faible quantité d'un produit nouveau auquel nous avons attribué la structure 19. Ce composé ne peut résulter que de l'hydrolyse de 15b malgré les précautions prises (atmosphère d'azote, solvant anhydre) pour éviter la présence d'eau.

Ainsi dans le cas de 6E, la disposition anti des groupements phénylsélénium et méthoxy dans le produit initial de la cyclisation 15b, favorise des réactions d'élimination en présence d'un acide protonant (HCl, avec Ph-SeCl) ou d'hydrolyse en présence d'un acide de Lewis (SnCl₄ avec le NPPS).

La structure de 15a et 15b a par ailleurs été confirmée par la réaction d'élimination suivante : l'oxydation de ces composés par l'eau oxygénée, suivie d'un chauffage au reflux en présence de triéthylamine conduit au dihydropyranne 20 correspondant avec des rendements respectifs de 72% et 60% :

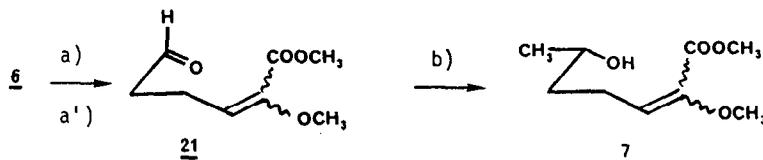


c) Halogénéation

Sous l'action du N-Bromosuccinimide et de l'iode, les alcools 6 conduisent aux bromo ou iodo-tétrahydropyranes 16 ou 17 avec de bons rendements. La réaction est stéréospécifique et la configuration relative indiquée pour les carbones 2 et 3 de ces composés suppose, à nouveau, une ouverture concertée des ions halogénéoniums intermédiaires.

3) Cyclisation de l'alcool 7.

La cyclisation des alcools 2 décrite par P.Sinay s'était révélée hautement diastéréosélective (4), sans doute en raison de la présence du groupement -OBn en position 4. Il nous a donc paru intéressant d'étudier la diastéréosélectivité de nos réactions de cyclisation en l'absence d'un carbone asymétrique en cette position. L'alcool 7, a été préparé en deux étapes à partir de 6 (schéma-3) et soumis aux différents agents de cyclisation précédents. Les structures obtenues sont décrites dans le tableau-3.



a) CO(Cl)₂, DMSO, Et₃N. a') PCC. b) CH₃MgI, -20°

SCHEMA-3

a) Oxydation

Les alcools 7E et 7Z ont été traités dans les deux conditions oxydantes utilisées avec 6. Dans le cas de 7E, la diastéréosélectivité de la réaction dépend largement de l'oxydant utilisé. Avec l'acide m-chloroperbenzoïque on obtient un mélange des tétrahydropyrannols 22b et 22'b dans des proportions très voisines. Avec l'hydroperoxyde de tertiobutyle la réaction est raisonnablement diastéréosélective conduisant très majoritairement à l'isomère 22b. Dans le cas de 7Z les deux conditions d'oxydation cyclisantes s'avèrent faiblement diastéréosélectives conduisant pratiquement au même mélange des stéréoisomères 22a et 22'a dans les proportions indiquées. Comme précédemment avec 6Z, l'oxydation avec l'hydroperoxyde de tertiobutyle se fait lentement, avec un rendement moyen, sans augmentation de la diastéréosélectivité.

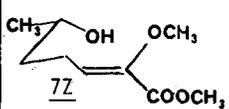
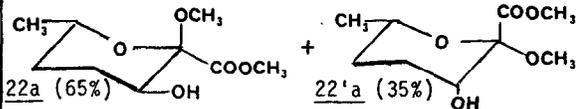
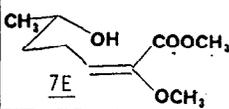
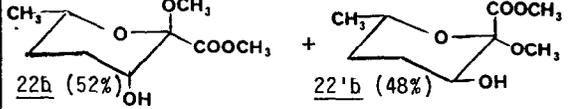
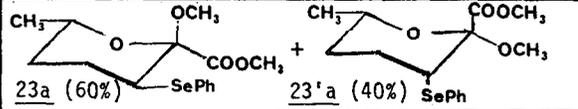
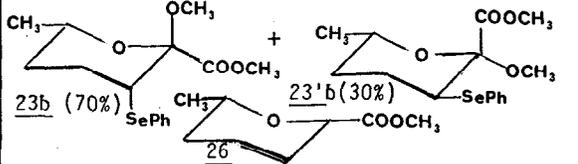
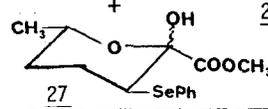
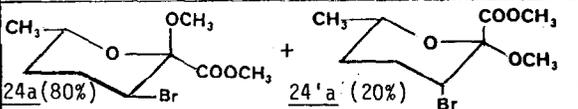
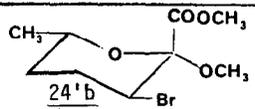
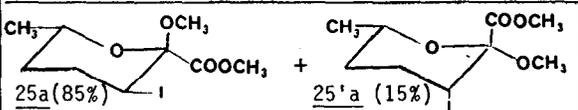
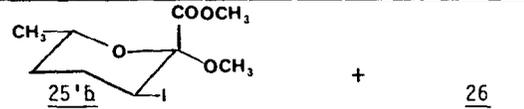
Le fait que la réaction à partir de 7Z conduise à deux diastéréoisomères seulement de 22 parmi les quatre possibles, et celle de 7E aux deux autres, renforce notre hypothèse sur le caractère concerté (S_N2) de l'ouverture des époxydes intermédiaires et vient donc à l'appui de la stéréochimie proposée pour ces différents isomères. Ceux-ci sont à nouveau représentés dans leurs conformations privilégiées telles que révélées par leurs spectres de RMN ¹H (tableau-4 ; protons H₃ et H₆).

b) Sélénation

Sous l'action du chlorure de phénylsélénium 7Z conduit au mélange des stéréoisomères 23a et 23'a dans les proportions 60/40. Son isomère 7E fournit le mélange des deux autres isomères 23b et 23'b, dans les proportions 70/30 et une petite quantité du produit d'élimination 26. Quand on utilise le NPPS comme agent de cyclisation, cet alcool conduit, avec un rendement sensiblement supérieur, au mélange des deux stéréoisomères précédents en proportions voisines et d'une très faible quantité du produit d'hydrolyse 27 (Ce dernier n'a été obtenu en quantité appréciable qu'en prolongeant la durée de la réaction après que 7E ait été totalement transformé). Il est probable que, comme dans le cas de 15b, le stéréoisomère 23b, dans lequel les groupements méthoxy et phénylséleñoxy sont antipériplanaires soit à l'origine de la formation de 26 et de 27.

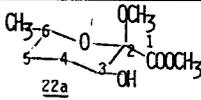
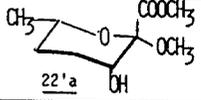
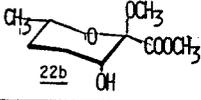
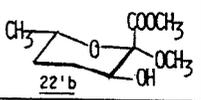
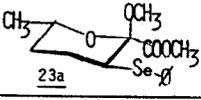
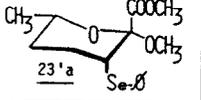
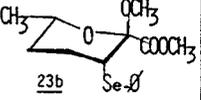
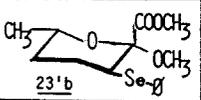
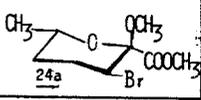
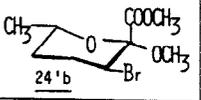
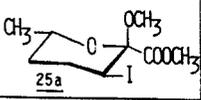
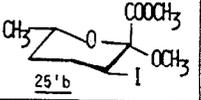
c) Halogénéation

L'hétérocyclisation des alcools Z par le N-Bromosuccinimide ou l'iode se fait avec de bons rendements. Avec 7E la réaction est hautement diastéréosélective, les composés 24'b et 25'b étant formés très majoritairement. Dans le cas de 24'b la présence probable d'un autre stéréoisomère en très faible quantité peut néanmoins être décelée par CCM du brut réactionnel et, dans le cas de 25'b, on peut penser que le produit d'élimination 26 provient de l'autre stéréoisomère. Avec 7Z la diastéréosélectivité est moindre mais les composés 24a et 25a sont néanmoins largement majoritaires. La présence à leur côté d'un stéréoisomère dans les proportions indiquées a été mise en évidence par CPV (colonne OV 1701, 25 m, 120°C → 240°C 10°/mn) et couplage CPV-SM. L'enregistrement des spectres de RMN ¹H (300 MHz) des bruts réactionnels montre qu'il s'agit, très probablement, de 24'a (4,58 pseudo-triplet J=3,2, H₃^{eq}) et 25'a (4,83, pseudo-triplet, J=3,3, H₃^{eq}) mais ces composés n'ont pas été obtenus purs en quantité appréciable.

ALCOOL DE DEPART	AGENT DE CYCLISATION	HETEROCYCLES FORMES *	RDT %
	m-ClPhCO ₃ H		95
"	t-BuOOH VO(acac) ₂	<u>22a</u> (64%) + <u>22'a</u> (36%)	50
	m-ClPhCO ₃ H		91
"	t-BuOOH VO(acac) ₂	<u>22b</u> (88%) + <u>22'b</u> (12%)	70
<u>7Z</u>	PhSeCl		70
<u>7E</u>	"		40 15
<u>7E</u>	N.P.P.S.	<u>23b</u> (55%) + <u>23'b</u> (45%) 	60
<u>7Z</u>	N.B.S.		80
<u>7E</u>	"		80
<u>7Z</u>	I ₂		85
<u>7E</u>	"		80 10

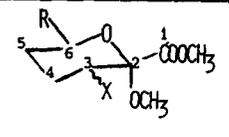
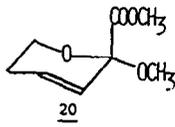
* : ces composés sont des mélanges racémiques

TABLEAU-3

HETEROCYCLE	$\overset{O}{\parallel}C-OCH_3$	$-OCH_3$	CH_3	H_3	H_4^{eq}	H_4^{ax}	H_5^{eq}	H_5^{ax}	H_6^{ax}
	3,82 s	3,39 s	1,23 d J=6,5	3,75 dxd J=12,0 = 5,8	1,72 dxm J=13,0	1,48 qxd J=13,0 = 4,4	1,77 dxqdx J=13,0 = 4,0 = 1,7	1,89 m	3,71 dxqxd J=11,5 = 6,5 = 2,2
	3,81 s	3,40 s	1,27 d J=6,5	4,05 dxd J=4,5 = 2,7	2,0 dxq* J=13,9 = 3,8	1,56 txdx* J=13,9 = 3,8 = 2,6	1,40 dxq J=13,2 = 3,9	1,68 qxqdx J=13,2 = 3,0 = 2,5	3,92 dxqxd J=13,0 = 6,5 = 3,0
	3,40 s	3,12 s	1,07 d J=6,5	4,02 dxdxd J=8,4 = 2,8 = 2,1	1,55 dxq J=13,9 = 3,5	1,92 txdx J=13,9 = 4,9 = 2,8	0,95 dxm J=13,3	1,39 qxd J=13,3 = 3,5	3,53 dxqxd J=12,5 = 6,5 = 2,5
	3,34 s	3,30 s	1,05 d J=6,5	3,78 dxd J=10,5 = 4,9	1,87 dxq J=13,3 = 5,0	1,61 m	1,29 dxq J=13,3 = 3,5	1,0 qxqdx J=13,3 = 4,0 = 2,5	4,12 dxqxd J=12,5 = 6,5 = 3,0
	3,71 s	3,48 s	1,20 d J=6,5	3,41 dxd J=12,7 = 4,9	2,05 dxq J=13,0 = 3,5	2,20 qxd J=13,0 = 3,9	1,68 dxm J=13,5	1,48 m	3,76 dxqxd J=12,5 = 6,5 = 2,3
	3,78 s	3,41 s	1,30 d J=6,5	3,96 dxd J=5,2 = 3,4	1,95 m	1,81 txt J=11,0 = 3,8	1,47 dxm J=13,3	1,75 m	4,0 dxqxd J=8,7 = 6,5 = 3,4
	3,65 s	3,25 s	1,30 d J=6,5	3,5 se: 1/2=7	2,02 dxq J=13,5 = 3,5	2,55 txt J=13,5 = 4,0	1,55 dxm J=13,6	1,72 m	3,85 dxqxd J=11,5 = 6,5 = 2,7
	3,79 s	3,36 s	1,25 d J=6,5	3,26 dxd J=10,6 = 4,5	2,33 dxq J=13,5 = 4,6	2,08 m	1,80 dxm J=13,5	1,35 m	4,05 dxqxd J=10 = 6,5 = 3,5
	3,82 s	3,50 s	1,22 d J=6,5	4,23 dxd J=12,5 = 4,6	2,14 dxq J=12,8 = 4,0	2,35 qxd J=12,8 = 4,2	1,74 dxm J=13,0	1,60 m	3,81 dxqxd J=10,5 = 6,5 = 2,5
	3,81 s	3,35 s	1,30 d J=6,5	4,19 dxd J=7,4 = 4,3	2,42 m	2,05 a m	2,30 a m	1,41 m	4,39 dxqxd J=7,5 = 6,5 = 3,5
	3,77 s	3,45 s	1,16 d J=6,5	4,32 dxd J=12,8 = 4,5	2,25 dxq J=12,8 = 4,4	2,48 m	1,55 a m	1,65 a m	3,77 dxqxd J=9,4 = 6,5 = 4,0
	3,81 s	3,36 s	1,23 d J=6,5	4,23 dxd J=8,8 = 4,9	2,25 a m	2,45 a m	1,85 dxm J=13,5	1,41 m	4,31 dxqxd J=8,5 = 6,5 = 3,4

(a) : 300 MHz, $CDCl_3$ (b) : 350 MHz, C_6D_6 (c) : autres protons : 7,35 (m,3H) ; 7,60 (m,2H)* : voir tableau-2 ** : couplage H_3-OH

TABLEAU-4

	C ₁ (s) [*]	C ₂ (s)	C ₃ (d)	C _{4, C₅} (t)	C ₆ (t)	COOCH ₃ OCH ₃ (e) ^{**}
R = H X = OH <u>14a</u>	168,9	98,9	70,1	24,2 27,2	61,2	52,6 50,0
" " <u>14b</u>	169,2	99,7	67,0	18,0 25,0	61,3	52,0 50,0
" X = Br <u>16a</u>	167,0	98,0	49,0	26,9 29,6	61,3	52,7 51,3
" " <u>16b</u>	167,0	98,7	49,3	19,0 27,0	61,6	52,7 51,7
" X = I <u>17a</u>	167,0	98,5	26,6	27,0 31,0	61,4	52,7 51,4
" " <u>17b</u>	168,0	98,9	29,7	20,7 28,5	61,6	52,7 52,0
	C ₁ (s)	C ₂ (s)	C ₃ (d)	C _{4, C₅} (t)	C ₆ (d)	CH ₃ COOCH ₃ OCH ₃
R = CH ₃ X = OH <u>22b</u>	169,2	100,3	66,5 ou 67,2	25,9 25,7	67,2 ou 66,5	52,5 50,8
" X = Br <u>24a</u>	167,7	99,0	49,2	29,9 34,4	67,4	52,7 51,1
" " <u>24'b</u>	168,0	99,0	49,2	26,0 28,6	70,5	52,4 51,6
" X = I <u>25a</u>	167,9	99,0	26,6	30,7 32,3	67,3	52,6 51,3
" " <u>25'b</u>	168,1	98,8	27,3	30,0 32,1	70,7	52,2 51,2
	C ₁ (s)	C ₂ (s)	C _{3, C₄} (d)	C ₅ (t)	C ₆ (t)	COOCH ₃ OCH ₃
<u>20</u>	168,0	94,6	124,3 130,3	22,9	58,3	51,7 49,8

* : multiplicité déterminée par séquence DEPT ** : attribution faite selon (16).

TABLEAU-5 (RMN ¹³C, CDCl₃)

4) **Discussion**

La cyclisation d'alcools insaturés est une méthode classique de préparation d'hétérocycles oxygénés. Avec les alcools bis-homoallyliques éthyléniques (17a) ou alléniques (17b), ce type de réaction conduit majoritairement aux dérivés tétrahydrofuranniques. Ceci n'est plus vrai quand la double liaison porte deux substituants terminaux (pour un exemple récent voir (18a)) ou quand l'insaturation est un éther d'énol (18b)(18c). La formation exclusive de tétrahydropyranes dans ces derniers cas peut être rationalisée par la stabilisation d'une charge positive partielle à l'extrémité du motif insaturé. Dans notre cas il apparaît que l'effet mésomère donneur du méthoxy l'emporte sur celui, électro-attracteur, du carbométhoxy.

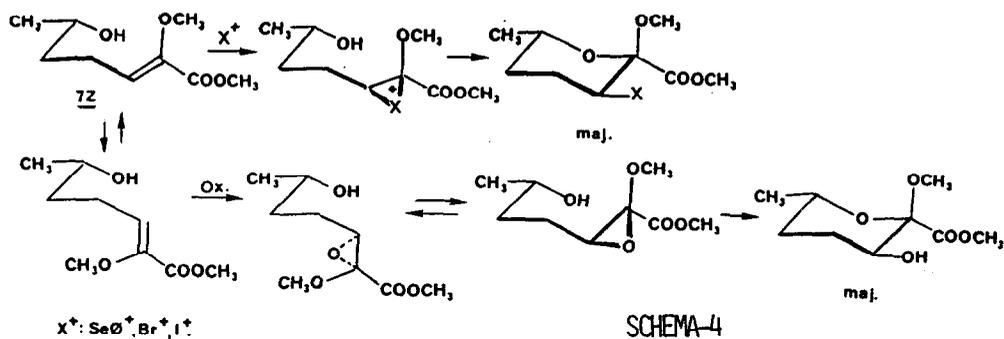
En effet, conformément aux premiers résultats décrits par P. Sinaï (4), nous observons la formation des seuls composés tétrahydropyraniques, alors que la cyclisation d'esters insaturés conduit exclusivement à des dérivés furanniques (18a). Toutefois ce groupement semble renforcer le caractère concerté des différentes réactions de cyclisation comme en témoigne la stéréospécificité observée. En effet, Mukaiyama et coll. lors de la sélénocyclisation d'éthers d'énols, signalent dans leurs cas la formation de produits issus d'une ouverture non concertée des épisélénioniums intermédiaires (18c).

Concernant la stéréosélectivité de la cyclisation de l'alcool secondaire **7**, nous avons vu qu'elle dépend largement de l'agent de cyclisation utilisé, et, dans une moindre mesure de l'isomérie Z ou E de l'alcool de départ. Il nous semble que les stéréosélectivités observées peuvent s'expliquer par l'intervention de deux facteurs :

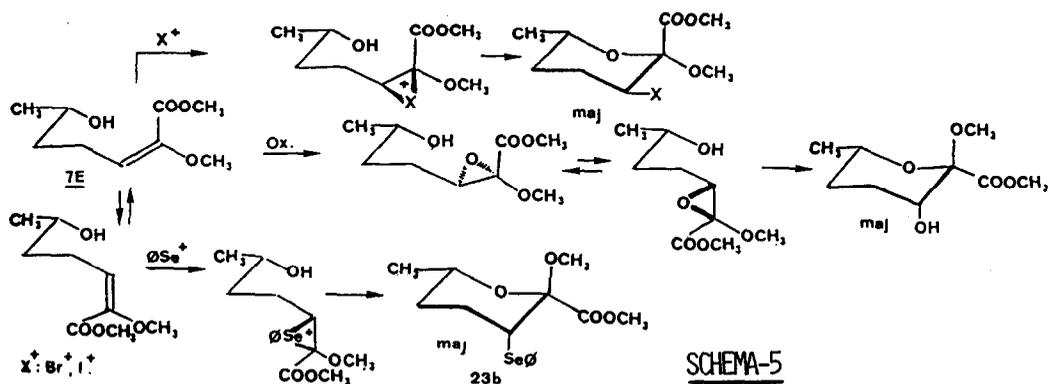
- la stabilité des hétérocycles formés,
- la conformation de l'alcool lors de l'attaque de l'agent électrophile conduisant aux intermédiaires réactionnels.

L'importance relative de ces deux facteurs peut varier selon la configuration de la double liaison dans l'alcool **7**. En effet, avec l'isomère **7Z**, la différence de stabilité entre les deux dérivés tétrahydropyraniques formés doit être importante si l'on raisonne sur leurs conformations privilégiées révélées par la RMN ¹H. Ainsi, dans les composés **22a** et **25a**, les substituants CH₃ et X (OH, SePh, Br, I) sont équatoriaux, le méthoxy est axial (effet anomère) et le carbométhoxy équatorial (effet "anti-anomère" (19)). Cet isomère apparaît donc thermodynamiquement très favorisé par rapport à l'autre (**22'a** à **25'a**) dans lequel le méthoxy est équatorial (pour éviter les interactions 1-3 diaxiales avec le méthyle en 6) et les substituants X et carbométhoxy axiaux. Les différences semblent moindres entre les stéréoisomères issus de **7E**. En effet dans **22b** et **23b** le méthoxy est axial, le méthyl et le carbométhoxy équatoriaux, mais X (OH, SePh) est axial. Dans **22'b**, **23'b**, **24'b**, et **25'b**, le méthyle et le substituant X (OH, SePh, Br, I) sont équatoriaux mais le méthoxy est équatorial et le carbométhoxy axial.

Ainsi, avec l'isomère **7Z**, le premier facteur gouvernant la stéréosélectivité de la cyclisation l'emporterait conduisant, via un état de transition proche des produits de la réaction, au stéréoisomère le plus stable. Lors de l'halogénéation et de la séléation cet état de transition serait formellement, de type cyclohexane-chaîse (et, dans ce cas le deuxième facteur "convergerait"). Lors de l'oxydation, au moins avec les conditions de Sharpless (t-BuOOH, VO(acac)₂), la formation d'un complexe entre la fonction alcool, le catalyseur et l'oxydant, induit l'oxydation de la face de la double liaison située dans le demi-espace contenant cette fonction alcool. L'isomère **22a**, majoritaire, ne peut donc résulter que de l'époxydation de **7Z** dans une conformation formellement de type cyclohexane-bateau. Dans ce cas les deux facteurs "divergeraient" et le premier l'emporterait, la diastéréosélection restant toutefois modeste (60/40) (Schéma-4).



Avec l'isomère **7E**, pour les raisons indiquées précédemment, le deuxième facteur l'emporterait dans le contrôle de la stéréosélectivité lors de l'halogénéation et de l'oxydation. Dans ces deux cyclisations en effet, le stéréoisomère obtenu majoritairement résulterait de la réaction de l'alcool dans une conformation chaise favorisée, via un état de transition proche du produit de départ. Par contre dans le cas de la sélénation, c'est à nouveau le premier facteur qui semble l'emporter puisque l'on obtient majoritairement le stéréoisomère **23b** qui est très probablement le plus stable. Il reste que, dans ce cas la diastéréosélectivité est modeste (70/30) avec OSeCl ou très faible (55/45) avec le NPPS. (Schéma-5)



En conclusion, les hétérocyclisations que nous décrivons dans ce mémoire permettent d'obtenir, avec de bons rendements, des dérivés tétrahydropyraniques porteurs de fonctions variées. Ces composés, pour lesquels il n'existe à ce jour, qu'une autre méthode de préparation, peuvent constituer des intermédiaires utiles pour accéder à d'autres hétérocycles oxygénés, par exemple dihydropyraniques comme nous l'avons montré.

Dans le cadre de notre programme d'accès à des inhibiteurs sélectifs de la Neuraminidase virale, l'application de certaines de ces cyclisations pour accéder à des composés porteurs des fonctionnalités de l'acide N-acétyl neuraminique ou deoxy-4 neuraminique sont actuellement en cours au laboratoire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Solvants anhydres : THF distillé sur Na + benzophénone; CH₂Cl₂ distillé sur LiAlH₄ ; Et₃N distillé sur BaO anhydre ; CH₃CN distillé sur P₂O₅ ; MeOH distillé sur Mg ; DMSO distillé (16 mm) sur CaH₂.

Sauf indication contraire, les réactions sont effectuées sous courant d'azote. Elles sont suivies en C.C.M. sur les plaques de silice Merck 60 F 254 (0,2 mm), révélées par vaporisation d'une solution d'acide phosphomolybdique à 3 % dans l'éthanol.

Le traitement habituel de la phase organique consiste en un lavage par une solution saturée de NaCl suivi d'un séchage sur MgSO₄ et de l'élimination du solvant à l'évaporation rotatif.

Sauf indication contraire, les produits de la réaction sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice Amicon 35-70 Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Beckman Accula 2 en film sur pastilles NaCl ou en solution dans le chloroforme. Les bandes d'absorption les plus caractéristiques sont exprimées en cm⁻¹.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des appareils Varian EM 360 (60 MHz), Brücker CW 80 (80 MHz) Cameca 350 (350 MHz) ou Brücker AM 300 (300 MHz) (Solvant : CDCl₃ sauf indications contraires, référence interne TMS ; déplacements chimiques exprimés en p.p.m.).

Abréviations utilisées dans la description des spectres : s singulet ; se singulet élargi ; t triplet ; q quadruplet ; quint quintuplet ; m multiplet. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Les spectres de masse (m/Z, abondance %) ont été enregistrés sur un appareil Nermag R 1010S (énergie d'ionisation 70 eV).

Critères de pureté : tous les produits nouveaux décrits dans ce mémoire sont homogènes en C.C.M. et leurs spectres de RMN ¹H et ¹³C ne révèlent pas la présence d'impuretés en quantité appréciable. L'analyse par CPV (OV-1701-25 m) des composés dont on décrit les spectres de masse (couplage CPV-SM) ne font apparaître, pour certain d'entre eux, que de très faibles quantités de produits minoritaires qui peuvent résulter d'une légère dégradation dans ces conditions d'analyse. Des analyses centésimales ont été demandées pour tous les composés (au moins un stéréoisomère) recristallisés ou distillés (four à boules) à l'exception de 18, 26 et 27 obtenus en trop faible quantité. Pour une raison inconnue, les produits de départ qui comportent le motif "éther d'énol" (aldéhyde 21, alcools protégés 13 et libres 6 et 7) ne conduisent pas à des analyses correctes.

SYNTHESE DES ALCOOLS 6 et 7

- Méthoxy-2 (Tétrahydrofuranyl-2') oxy-6 hexène-2 oate de méthyle 13E ET 13Z.

Dans un tricol de 100 ml, on introduit 0,510 g d'hydrure de sodium (1.2 mole) à 55% dans l'huile que l'on recouvre d'hexane.

Après une brève agitation, le surnageant est soutiré à l'aide d'une seringue. On répète l'opération une fois avec de l'hexane, puis deux fois avec du THF anhydre, puis recouvre par 20 ml de THF. Après avoir refroidi à -10°C on coule, goutte à

goutte, une solution de 2,55 g (0,012 mole) de 11 (préparé selon (9) ou (10), voir texte) dans 5 ml de THF.

On laisse réagir 30 mn à 20°C puis on additionne goutte à goutte une solution de 1,6 g (0,01 mole) d'aldéhyde 12 (préparé selon (11)) dans 1 ml de THF. On laisse sous Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau glacée saturée en chlorure d'ammonium (30 ml), puis par une solution saturée en chlorure de sodium jusqu'à pH neutre, et extrait à l'éther (2x50 ml).

Après traitement habituel, le brut est purifié par chromatographie (éluant : éther/éther de pétrole 1/1). On récupère ainsi 1,20 g de 13E et 0,5 g de 13Z (Rdt=70%).

IR : 2970, 1720, 1650, 1440, 1270, 1200, 1040 ; RMN ¹H (350 MHz): 13Z : 6,25 (t, J=7,7, 1H); 5,10 (dxd, J=4,2, J=1, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,70 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,39 (m, 1H); 2,29 (q, J=7, 2H); 1,75 à 2,05 (m, 4H); 1,65 (quint, J=7, 2H).

13E : 5,23 (t, J=7,7, 1H); 5,10 (dxd, J=4,2, J=1, 1H); 3,86 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,69 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,40 (m, 1H); 2,55 (qxd, J=8,4, J=2, 2H); 1,75 à 2,05 (m, 4H); 1,69 (quint, J=7, 2H).

- Hydroxy-6 méthoxy-2 hexène-2 oate de méthyle 6E et 6Z.

Ces alcools peuvent être obtenus à partir des composés 13E et 13Z purs précédents, ou de leur mélange

issu de la réaction de Horner, comme suit : dans un monocol de 100 ml on introduit 3,9 g (16 mmoles) du mélange des composés 13Z et 13E en solution dans 50 ml de méthanol absolu. On ajoute 4 g (20éq) de résine Dowex 50 W. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, on filtre, chasse le solvant et effectue une purification chromatographique (éluant : éther). On récupère ainsi 0,87 g de 6Z et 1,69 g de 6E (Rdt = 92%).

IR : 3400, 2940, 1730, 1640, 1440, 1260, 1040. RMN ¹H (60 MHz) : 6Z : 6,2 (t, J=7, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,4 à 3,8 (m, 3H); 2,25 (q, J=7, 2H); 1,65 (quint, J=7, 2H). 6E : 5,2 (t, J=7, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,6 (s, 3H); 3,5 à 3,8 (m, 2H); 2,55 (q, J=7, 2H); 2,45 (se, 1H); 1,7 (quint, J=7, 2H).

Préparation des alcools 7Z et 7E.

* Oxydation des alcools 6.

- Dans les conditions de Swern (20)

A une solution de 0,085 g (0,67 mmole) de chlorure d'oxalyle dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre refroidie à -60°C, on additionne goutte à goutte une solution de 0,113 g (1,34 mmole) de DMSO anhydre dans 2 ml de CH₂Cl₂. On agite 2 mn puis on ajoute goutte à goutte une solution de 0,106 g (0,612 mmole) d'alcool 6 dans 2 ml de CH₂Cl₂. On agite 15 mn à -60°C puis on additionne 0,425 ml de triéthylamine et laisse revenir à 20°C en 30 mn. Après traitement habituel le brut est purifié par chromatographie (éluant : éther/éther de pétrole : 8/2). On récupère ainsi 0,075 g (Rdt = 72%) de formyl-5 méthoxy-2 pentène-2 oate de méthyle 21.

- Par le chlorochromate de pyridinium (21).

A une suspension de 1,95 g (4,9 mmole) de chlorochromate de pyridinium dans 20 ml de CH₂Cl₂ anhydre on additionne une solution de 0,75 g (3,25 mmole) d'alcool 6 dans 30 ml de CH₂Cl₂. Après 2 heures de réaction on ajoute 50 ml d'éther. Le surnageant est prélevé et le résidu est extrait par 2x50 ml d'éther. Les phases organiques réunies sont filtrées sur une colonne de 10 g de silice surmontée de 10 g de sulfate de sodium, puis concentrées. Après purification chromatographique (éluant : éther/éther de pétrole : 8/2), on récupère 0,36 g (Rdt = 66%) d'aldéhyde 21.

IR : 2970, 2820, 2720, 1730, 1650, 1435, 1260, 1120. RMN ¹H (60 MHz) : 21E : 9,95 (s, 1H); 5,30 (t, J=7, 1H); 3,85 (s,3H); 3,60 (s,3H); 2,5 à 3,0 (m, 4H).

* Alcools 7E et 7Z.

A une solution de 0,390 g (2,24 mmole) d'aldéhyde 21 précédent dans 6 ml d'éther anhydre refroidie à -20°C on additionne goutte à goutte 2,04 ml d'une solution 1,1N d'iodure de méthylmagnésium dans l'éther (soit 2,24 mmole). Après 10 mn de réaction on hydrolyse par 10 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après traitement habituel le brut est purifié par chromatographie (éluant : éther). On récupère ainsi 0,235 g (Rdt = 56%) d'alcool 7 pur.

IR : 3430, 2975, 1730, 1650, 1435, 1370, 1250, 1200, 1150. RMN ¹H (60 MHz) : 7Z : 6,25 (t, J=7, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,6 à 3,9 (m, 1H); 3,60 (s,3H); 2,6 (se, 1H) ; 2,1 à 2,6 (m, 2H); 1,3 à 1,7 (m, 2H); 1,2 (d, J=7, 3H). 7E : 5,2 (t, J=7, 1H) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,6 à 4,0 (m, 1H) ; 3,60 (s, 3H) ; 2,9 (se, 1H) ; 2,2 à 2,8 (m, 2H) ; 1,3 à 1,7 (m, 2H) ; 1,2 (d, J=7, 3H).

REACTIONS DE CYCLISATION

- Par l'acide m-chloroperbenzoïque.

A une solution de 1 mmole d'alcool dans 20 ml de CH₂Cl₂ anhydre on ajoute 2,45 g (1,14 mmole) d'acide m-chloroperbenzoïque à 80%. La réaction est suivie par CCM (éluant : éther). Après 2 heures à 20°C, l'alcool de départ a totalement disparu. On filtre l'acide m-chlorobenzoïque qui a précipité et ajoute 0,132 g de KF anhydre (2 eq) (22) au filtrat et agite magnétiquement pendant 5 heures. Le complexe formé est filtré et le solvant chassé sous pression réduite. Les produits de la réaction sont purifiés par chromatographie (éluant : éther 100%).

- Par l'hydropéroxyde de tertibutyle.

A une solution de 0,58 mmole d'alcool dans 3 ml de CH₂Cl₂ anhydre, on ajoute 0,005 g (0,018 mmole) d'acétylacétonate de vanadyle puis goutte à goutte 0,175 ml d'une solution 3,65 mmolaire (soit : 0,64 mmole - 1,1eq-) d'hydropéroxyde de tertibutyle dans le toluène.

On porte au reflux jusqu'à disparition totale des produit de départ (CCM : éluant : éther) soit environ 4 heures. le solvant est chassé sous pression réduite et le brut purifié par chromatographie.

14a PF 62-64 (pentane). IR (CHCl₃) 3560, 1745, 1080, 1045. Masse 190 (10), 162 (18), 159 (M-OMe, 10), 131 (M-COOMe, 100), 119 (83), 99 (36), 71 (76), 59 (63). Analyse : Calculé pour C₈H₁₄O₅ : C=50,52, H=7,36, O=42,10 ; Trouvé : C=50,50, H=7,32, O=42,18.

14b IR (CHCl₃) 3560, 3490, 1750, 1090, 1040. Masse 190 (M⁺, 5) 162 (20) 159 (10) 131 (100) 119 (80) 99 (30) 71 (67) 59 (50). Analyse (C₈H₁₄O₅) : C=50,51, H=7,38, O=42,11

22a IR : 3480, 1755, 1080, 1060. Analyse : calculé pour C₉H₁₆O₅ : C=52,94, H=7,84, O=39,21. Trouvé : C=52,90, H=7,99, O=39,11

22'a IR : 3440, 1750, 1060, 1030. Masse 173 (M-OMe, 5) 162 (15) 145 (M-COOMe, 15) 119 (66) 85 (75) 59 (55) 47 (100). Analyse (C₉H₁₆O₅) : C=52,67, H=7,72, O=39,61.

22b PF 78 (pentane). IR (CHCl₃) : 3600, 3520, 1750, 1280, 1040. Masse 204 (M⁺, 2) 173 (M-OMe, 8) 162 (42) 145 (M-COOMe, 33) 119 (100) 65 (63) 59 (32) 44 (47). Analyse (C₉H₁₆O₅) : C=53,21, H=8,03, O=38,76.

22'b IR : 3400, 1750, 1090, 1040. Masse 173 (2), 162 (13) 145 (86) 119 (82) 95 (10) 85 (100) 71 (13) 67 (17) 59 (45).

- Par le chlorure de phénylsélénium

A une solution de 0,185 g (0,96 mmole-2eq-) de chlorure de phénylsélénium dans 2 ml de CH₂Cl₂ anhydre refroidie à -78°C on ajoute une solution de 0,48 mole d'alcool dans 3 ml de CH₂Cl₂. Le suivi de la réaction par C.C.M.(éluant : éther/hexane 50/50) indique que celle-ci est terminée en quelques minutes. On ajoute alors 0,150 ml (0,96 mmole) de triéthylamine et on laisse revenir à 20°C. Après dilution par 50 ml de CH₂Cl₂ et traitement habituel le brut est purifié par chromatographie (éluant : éther/hexane 30/70).

- Par le N-phthalimide de phénylsélénium

A une solution de 0,154 g (0,51 mmole -1,3 eq-) de N-phthalimide de phénylsélénium dans 2 ml de CH₂Cl₂ anhydre on ajoute à 20°C, 5 (0,1 eq) de SnCl₄. Le milieu jaune citron vire à l'orange. On refroidit à -78°C puis ajoute goutte à goutte une solution de 0,385 mmole d'alcool dans 2 ml de CH₂Cl₂. On laisse revenir à 20°C en 30 mn environ puis filtre le milieu réactionnel sur 1 g de silice pour éliminer le phthalimide qui a précipité. La phase organique est alors diluée par 20 ml de CH₂Cl₂ puis lavée par une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium (2x5 ml) refroidie à 0°C.

Après traitement habituel le brut est purifié par chromatographie (éluant : éther/hexane 30/70).

15a IR : 3080, 3060, 1760, 1580, 1070, 740 ; 15b IR : 3080, 3060, 1760, 1580, 1075, 740. Analyse : calculé pour C₁₄H₁₈O₄Se : C=51,06, H=5,47. Trouvé C=51,38, H=5,47

18 IR : 3030, 1730, 1640, 1580, 1100. RMN ¹H (60 MHz) : 6,2 (t, J=4, 1H) ; 4,2 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 1,5-2,3 (m, 4H). Masse 142 (M⁺, 15), 127 (11), 83 (19), 55 (63), 27 (100). RMN ¹³C (CDCl₃) : 163,47 (s) ; 144,22 (s) ; 111,49 (d) ; 66,70 (t) ; 52,09 (q) ; 21,47 (t) ; 20,64 (t).

19 IR (CCl₄) : 3520, 3080, 3060, 1750, 1580. RMN ¹H (60 MHz) : 7-8 (m, 5H) ; 3,1-4 (m, 3H) ; 3,70 (s, 3H) ; 1,0-2,5 (m, 5H). Analyse : calculé pour C₁₃H₁₆O₄Se : C=49,52, H=5,07. Trouvé : C=51,22, H=5,05.

23a, 23'a IR (CCl₄) : 3090, 3080, 1770, 1590, 1040, 690. Analyse : calculé pour C₁₅H₂₀O₄Se : C=52,47, H=5,83. Trouvé : C=52,47, H=6,04.

23b, 23'b IR (CCl₄) : 3080, 3060, 1770, 1750, 1580, 1050, 735. Analyse (C₁₅H₂₀O₄Se) : C=52,36, H=5,83.

26 IR : 3060, 1720, 1640, 1250, 1100. RMN ¹H (60 MHz) : 6 (t, J=4, 1H) ; 3,9 (m, 1H) ; 3,7 (s, 3H) ; 1,4-2,3 (m, 4H) ; 1,3 (d, J=6,5, 3H). Masse : 156 (M⁺, 8), 97 (12), 81 (6), 69 (16), 55 (100).

27 IR (CCl₄) : 3460, 1750, 1580, 1070. RMN ¹H (300 MHz) : 7,6 (m, 2H) ; 7,25 (m, 3H) ; 4,2 (se, 1H) ; 4,15 (dxqxd, J=12,0, 6,5, 2,3, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,51 (dxq, J=11,9, 5,8, 1H) ; 2,1-2,25 (m, 2H) ; 1,71 (dxq, J=13,5, 2,5, 1H) ; 1,37-1,52 (m, 1H) ; 1,13 (d, J=6,5, 3H)

- Par le N-Bromosuccinimide

A une solution de 1,09 g (6 mmole) de N-Bromosuccinimide dans 20 ml de CH₂Cl₂ anhydre on ajoute 0,65 g (6 mmole) de carbonate de sodium puis, goutte à goutte, une solution de 2,5 mmole d'alcool dans 20 ml de CH₂Cl₂. Ce milieu est agité 10 mn à 20°C puis filtré sur 10 g de silice. La phase organique subit le traitement habituel et le brut est purifié par chromatographie (éluant : éther/hexane 70/30).

16a IR : 1760, 1070, 730. Masse : 193-195 (M-COOMe, 80) 113 (54) 104-106 (20) 85 (51) 81 (31) 59 (80) 55 (100). Analyse : Calculé pour C₈H₁₃O₄Br : C=37,94, H=5,13, Br=31,62. Trouvé : C=39,09, H=5,20, Br=30,61.

16b IR : 1770, 1750, 1080. Masse : 221, 223 (M-OCH₃, 15) 193, 195 (M-COOCH₃, 52) 145 (14) 113 (44) 59 (70) 55 (100). Analyse (C₈H₁₃O₄Br) : C=38,01, H=5,03, Br=31,69.

24a IR : 1750, 1020, 750. Masse : 207, 209 (M-COOMe, 60) 67 (29) 59 (100) 55 (50). Analyse : Calculé pour C₉H₁₅O₄Br : C=40,44, H=5,61, Br=29,96. Trouvé : C=40,74, H=5,78, Br=29,54.

24'b, IR : 1780, 1750, 1070, 770. Masse 235, 237 (M-OCH₃, 2) 207, 209 (M-COOCH₃, 70) 175.177 (5) 147.149 (10) 127 (40) 119 (28) 95 (40) 85 (25) 67 (43) 59 (100) 55 (80) Analyse : (C₉H₁₅O₄Br) : C=40,51, H=5,93, Br=30,29.

- Par l'iode

A une solution de 0,7 mmole d'alcool dans 2 ml de CH₃CN anhydre, on ajoute 0,148 g (1,4 mmole-2eq-) de carbonate de sodium puis goutte à goutte une solution de 0,320 g (1,26 mmole-1,8 eq-) d'iode dans 2 ml de CH₃CN. Après agitation 1 heure à 20°C le solvant est chassé sous pression réduite et le brut réactionnel repris par 20 ml de CH₂CL₂. Après lavage par 2x5 ml d'une solution aqueuse de bisulfite de sodium à 10% et traitement habituel le brut est purifié par chromatographie (éluant : éther/hexane 30/70)

17a IR : 1750, 1070, 720. Masse : 241 (M-COOMe, 64) 154 (12) 114 (83) 83 (10) 59 (40) 55 (100). Analyse : calculé pour C₈H₁₃O₄I : C=32,00, H=4,33, I=42,33. Trouvé : C=32,57, H=4,37, I=41,69.

17b IR : 1760, 1740, 1080, 730. Masse : 269 (M-OMe, 4) 241 (M-COOMe, 63) 154 (13) 114 (76) 83 (16) 59 (32) 55 (100)

25a IR : 1760, 1030, 750, 730. Masse : 255 (M-COOMe, 92) 154 (30) 128 (57) 113 (12) 87 (21) 75 (21) 69 (34) 59 (47) 55 (76) 41 (100). Analyse : calculé pour C₉H₁₅O₄I : C=34,89, H=4,77, I=40,44. Trouvé : C=34,84, H=4,74, I=40,03.

25'b IR : 1770, 1740, 1050, 760. Masse : 255 (M-COOMe, 83) 154 (13) 128 (100) 113 (17) 95 (13) 87 (28) 59 (55) 55 (83). Analyse : (C₉H₁₅O₄I) : C=34,38, H=4,92, I=39, 64.

REACTIONS DE DESELENATION

A 0,169 g (0,51 mmole) de dérivé sélénié 15a, on ajoute 0,875 ml d'H₂O₂ à 18% (10 éq) puis on porte au reflux. Le suivi par C.C.M. (éluant : éther) montre que le produit de départ a totalement disparu après 2h30 de réaction. On additionne alors 0,720 ml (10 éq) de Et₃N et porte à nouveau au reflux pendant 30 minutes.

Après extraction à l'éther (20 ml) et traitement habituel le brut est purifié par chromatographie (éluant:acétate d'éthyle/éther 30/70). On récupère ainsi 0,064 g (Rdt=72%) de carbométhoxy-2méthoxy-2 dihydro-5,6 pyranne 20 pur.

20 IR : 3060, 2980, 1760, 1650, 1070. RMN ¹H (300 MHz) : 6,18 (dxdxd, J=10, 5,75, 2,5, 0,75, 1H), 5,86 (dxdxdd; J=10, 2,5, 1,5, 1H), 3,96 (m,2H), 3,82 (s,3H), 3,30 (s,3H), 2,37 (m, 1H), 1,99 (m,1H). Analyse : calculé pour C₈H₁₂O₄ : C=55,81, H=6,97, O=37,20. Trouvé : C=56,07, H=7,25, O=36,68.

Remerciements :

Les auteurs remercient B. PUJOL pour son assistance technique et le Laboratoire de Chimie Organique-1 de LYON (Pr J. GORE) dans lequel ont été réalisées les analyses par C.P.V.

Références et notes :

1. a) Doutheau, A.; Goré, J.; Quash, G. Brevet français N° 83 12 863 (1983) ; Brevet européen N° 84 401 627 (1987) ; U.S. Patent N° 637 495 (1984).
b) Doutheau, A.; Goré, J.; Quash, G. Brevet français N° 85 014 26 (1986).
c) Quash, G.; Ripoll, H.; Gazzolo, L.; Saba, A.; Doutheau, A.; Goré, J. *Biochimie*, **1987**, *69*, 101-108.
d) Quash, G.; Ripoll, H.; Chantepie, J.; Doutheau, A.; Goré, J. *Biochem. Pharmacol.*, sous presse.
2. Griffin, J.A.; Basak, S.; Compano, R.W. *Virology*, **1983**, *125*, 324-354.
3. Duc-Dodon, M.; Gazzolo, L.; Quash, G. *J. Gen. Virol.*, **1982**, *63*, 441-450.
4. Paquet, F.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3071-3074.
5. Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5233-5236. *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 637-643, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5919-5928.
6. Ito, Y.; Ogowa, T. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6221-6224.
7. Ito, Y.; Ogowa, T. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3987-3990.
8. Publication préliminaire : Saroli, A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5501-5504.
9. Paulissen, P.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A.J.; Teyssier, Ph. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2233-2236.
10. Gross, H.; Engelhardt, G.; Freiberg, J.; Bürger, W.; Costisella, B. *Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, *707*, 35-43.
11. Chilot, J.J.; Doutheau, A.; Goré, J. *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, **1984**, 307-316.
12. Pour l'attribution de la configuration de la double liaison voir (8).
13. Sharpless, K.B.; Verhoeven, T.R. *Aldrichimica Acta*, **1969**, 63-74, et références citées.
14. Pour deux autres exemples d'oxydation dans ces conditions d'une double liaison en position bis-homoallylique d'une fonction alcool, voir : Fukuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D.P.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2741-2744 et (18b).
15. a) Nicolaou, K.C.; Petasis, N.A.; Claremon, D.A. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4835- 4841.
b) Grieco, P.A.; Yan-Jaw, J.; Claremon, D.A.; Nicolaou, K.C. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1215-1216.
c) Nicolaou, K.C. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4097-4901.
16. Czarniecki, M.F.; Thornton, E.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8273-8279.
17. a) Boivin, T.L.B. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3309-3362 et références citées.
b) Audin, P.; Doutheau, A.; Ruest, L.; Goré, J. *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, **1981**, 313-318.
18. a) Freeman, F.; Robarge, K.D. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 346-359.
b) Nicotra, F.; Panza, L.; Ronchetti, F.; Russo, G.; Toma, L. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 807-808. *J. Chem.Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 1319-1324.
c) Suzuki, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1982**, 683-686.
19. Anderson, C.B.; Sepp, D.T. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3272-3276.
20. Mancuso, A.J.; Huang, S.L.; Swern, D. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2480-2482.
21. Piancatelli, G.; Scetti, A.; D'Auria, M. *Synthesis*, **1982**, 245-258.
22. Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pericas, M.A. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3895-3896.