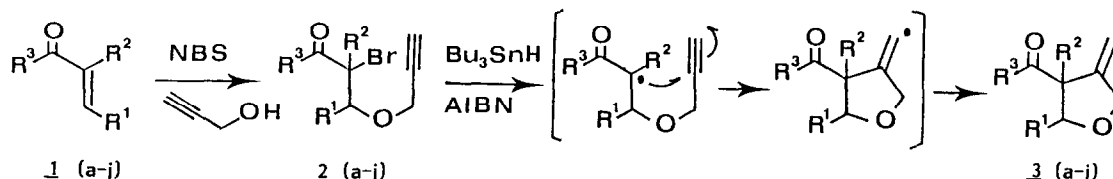


J.P. DULCERE, J. RODRIGUEZ, M. SANTELLI et J.P. ZAHRA

Avenue Escadrille Normandie-Niemen - Boite D.12 - 13397 MARSEILLE CEDEX 13

Radical cyclisation of compounds **2** (a-j) gives rise to 4-acyl 3-methylene tetrahydrofurans **3** (a-j), according to a regio and diastereoselective process.

On peut raisonnablement envisager que les mêmes réactions appliquées à des cétones α, β -éthyléniques choisies comme substrats de départ conduisent aux acyl-4 méthylène-3 tétrahydrofuranes (Schéma 1).



SCHEMA 1

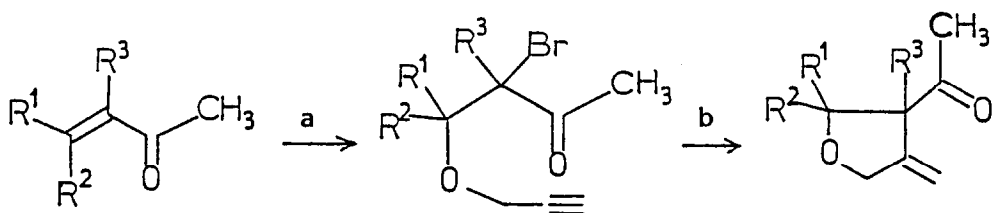
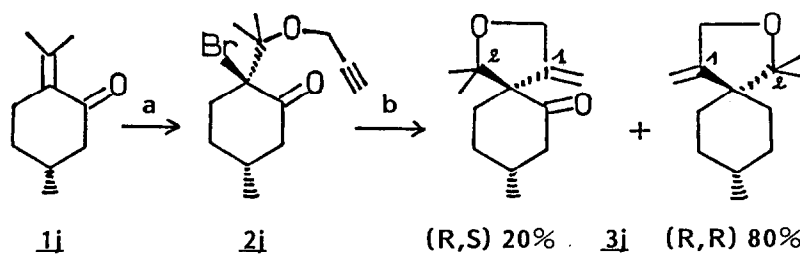
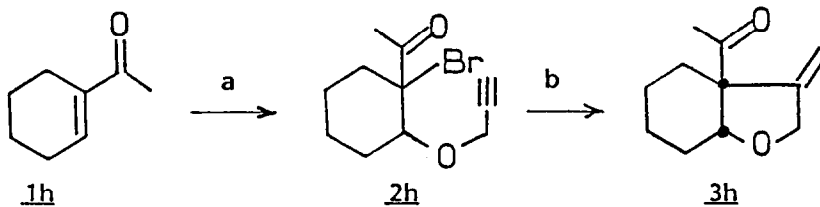
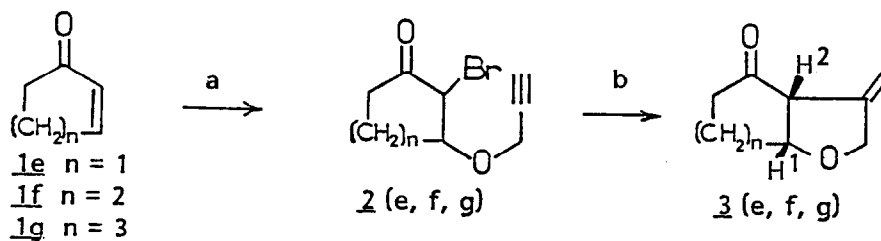
On sait en effet que lorsque la cohalogénéation des cétones α, β -éthyléniques est effectuée à basse température, en présence d'un solvant oxygéné [ether (2) ou alcool (3)], la réaction conduit selon un processus régiospécifique aux α -halo β -alcoxycétones.

Lorsque l'on soumet les cétones α, β -éthyléniques **1** (a-j) à l'action de la NBS dans l'alcool propargylique à 0°C, les α -halo β -alcoyxcétones **2** (a-j) sont obtenues avec de bons rendements (90-95 %) et conduisent effectivement par cyclisation radicalaire (Bu₃NH-AIBN, pendant 2 heures au reflux du benzène) aux acyl-4 méthylène-3 tétrahydrofuranes **2** (a-j) (88-92 %) (Tableau). La réaction de cyclisation est donc régiosélective selon le mode 5-exo et diastérosélective (4).

La RMN ^{13}C de 3d montre la présence d'un seul diastéréoisomère dont la stéréochimie n'a pas été déterminée. Les composés 3f et 3g ont une jonction cis [5] ; 3f : $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5,4 \text{ Hz}$; 3g : $J = 6,4 \text{ Hz}$]. Le proton en tête de pont dans 3h apparaît sous forme d'un triplet ($J = 4 \text{ Hz}$) ce qui implique aussi une structure à jonction cis. En RMN ^{13}C l'étude des déplacements chimiques de C_1 et C_2 dans 3i permet d'évaluer une induction asymétrique de 80 % lors de la cyclisation de 2j ; on observe en effet un blindage de C_1 qui se trouve en position axiale dans le diastéréoisomère RS (interactions γ), et un blindage de C_2 en position axiale dans le diastéréoisomère RR.

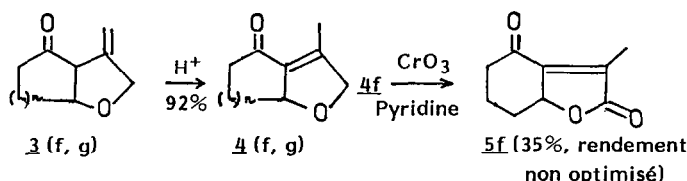
TABLEAU

a) N-bromosuccinimide/alcool propargylique

b) Bu_3SnH -AIBN/benzène, reflux 2h.**1a** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$; $\text{R}^3 = \text{H}$ **1b** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ **1c** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ **1d** $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{H}$ **2** (a, b, c, d)**3** (a, b, c, d)

La synthèse de méthylène-3 tétrahydrofuranes constitue actuellement l'objet de nombreux travaux (6). Ces composés sont des précurseurs d' α -méthylène γ -lactones (1a, 7, 8), et la position de la fonction carbonyle dans les dérivés 3 leur confère un intérêt synthétique particulier : en effet, d'une part de nombreuses α -méthylène γ -lactones naturelles possédant une activité antitumorale comportent un groupement oxygéné en position homoallylique (9). D'autre part, lorsque l'isomérisation de la double liaison est possible, elle permet d'accéder aux systèmes de type buténolide, structure présente dans de nombreux produits naturels (8d).

A titre d'exemple l'isomérisation de 3f et 3g conduit aux acyl-4 dihydro-2,5 furanes 4f et 4g (10) et le buténolide 5f (11) a été obtenu par oxydation de 4f ou directement de 3f (Schéma 2).

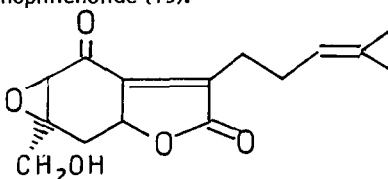


SCHEMA 2

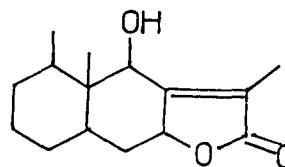
La littérature révèle peu d'exemples de préparation des composés du type 5 (12) et nous laisse envisager que la méthode développée pour l'obtention de 5f pourrait être étendue à une synthèse générale d'acyl-buténolides ; ce travail est en cours d'étude au laboratoire.

En conclusion, la méthode de synthèse que nous présentons permet de préparer en deux étapes et avec de bons rendements les acyl-4 méthylène-3 tétrahydrofuranes 3 (a-j).

Plus particulièrement, l'obtention du buténolide 5f montre que notre travail est susceptible d'apporter une contribution à la synthèse totale de sesquiterpènes tels que la Paniculide C (12a) ou du 6 β -OH Erémophilénolide (13).



Paniculide C

6 β -OH Erémophilénolide

Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec les structures proposées.

NOTES ET REFERENCES

- 1 - a) M. OKABE, M.ABE et M. TADA, *J. Org. Chem.*, **47**, 1775 (1982).
b) S. TORII, T. INOKUCHI et T. YUKAWA, *Ibid.*, **59**, 5875 (1985).
- 2 - M. BERTRAND, J.P. DULCERE, J. RODRIGUEZ et J.P. ZAHRA, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1967 (1983).
- 3 - V.L. HEASLEY, K.E. WADE, T.G. AUCOIN, D.E. GIPE, D.F. SHELLHAMER et G.E. HEASLEY, *J. Org. Chem.*, **48**, 1377 (1983).

- 4 - a) A.L.J. BECKWITH et C.H. SCHIESSER, Tetrahedron, **41**, 3925, (1985).
 b) G. STORK et R. MOOK, J. Am. Chem. Soc., **105**, 3720, (1983).
 c) G. STORK, R. MOOK, S.A. BILLER et S.D. RYCHNOVSKY, Ibid., 3741.
 d) B. GIESE : Radicals in Organic Synthesis, Pergamon Press (1986).
- 5 - a) I.R. : 3100, 1700, 1650, 1050 cm^{-1} .
 RMN ^1H : 3f : δppm = 3,34 (CH) d., J = 5,4 Hz ; 4,35 (O-CH) m. ; 5,07 ($=\text{CH}_2$) m ; 4,40 ($\text{O}-\text{CH}_2$) d.d.d., J = 13,2 ; J = 2,5 ; J = 2 Hz. 3g : δppm = 3,62 (CH) d., J = 6,4 Hz ; 4,30 (O-CH) t., J = 6,4 Hz ; 4,47 ($\text{O}-\text{CH}_2$) d.d.d., J = 13,6 ; J = 2 ; J = 1,6 Hz ; 5,12 ($=\text{CH}_2$) m.
 RMN ^{13}C 3f : δppm = 207,8 (C=O) ; 145,4 (C=) ; 107,7 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$) ; 80,2 (O-CH) ; 69,9 ($\text{O}-\text{CH}_2$) ; 57,3 (C-H) ; 39,4 ; 27,3 ; 19,9 (3CH_2). 3g : δppm = 209 (C=O) ; 146,5 (C=) ; 108 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$) ; 77,9 (O-CH) ; 71,3 ($\text{O}-\text{CH}_2$) ; 61,6 (CH) ; 41,3 ; 30,3 ; 25,3 ; 22,3 (4CH_2).
 b) Seul l'isomère cis est obtenu dans le cas de 3g ; ce résultat est inattendu compte-tenu des données de la littérature (5c) relatives aux bicyclo [5.3.0] γ -lactones.
 c) D.L.J. CLIVE et P.L. BEAULIEU, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 307 (1983).
- 6 - a) B.M. TROST et S.A. KING, Tetrahedron Lett., **27**, 5971 (1986).
 b) B.M. TROST et P.S. BONK, J. Am. Chem. Soc., **107**, 1778 et 8277 (1985).
 c) M. OCHIALI, E. FUJITA, M. ARIMOTO et H. YAMAGUCHI, Chem. Pharm. Bull., **33**, 989 (1985).
 d) M. PEZECK, A.P. BRUNETIERE et J.Y. LALLEMAND, Tetrahedron Lett., **27**, 3715 (1986).
 e) E. MAGNOL et M. MALACRIA, Tetrahedron Lett., **27**, 2255 (1986).
 f) S. HANESSIAN, P. BEAULIEU et D. DUBE, Tetrahedron Lett., **27**, 5071 (1986).
- 7 - T.J. BROCKSOM, J.T.B. FERREIRA, Synth. Commun., **11**, 105 et 1005 (1981).
- 8 - Pour des mises au point récentes sur la synthèse d' α -méthylène γ -lactones voir :
 a) N. PETRAGNANI, H.M.C. FERRAZ et G.V.J. SILVA, Synthesis, 157 (1986).
 b) J.C. SARMA et R.P. SHARMA, Heterocycles, **24**, 441, (1986).
 c) H.M.R. HOFFMANN et J. RABE, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **24**, 94 (1985).
 d) S. KANO, S. SHIBUYA et T. EBATA, Ibid., **14**, 661 (1980).
- 9 - a) S.M. KUPCHAN, M.A. EAKIN, A.M. THOMAS, J. Med. Chem., **14**, 1147 (1971).
 b) H. BHANDAL, G. PATTENDEN et J.J. RUSSEL, Tetrahedron Lett., **27**, 2299 (1986).
- 10 - IR : 1780, 1640, 1600 cm^{-1} .
 RMN ^1H 4f : δppm = 1,96 (CH_3) ; 4,36 ($\text{O}-\text{CH}_2$) AB ; 4,66 ($\text{O}-\text{CH}$) m. 4g : 2,06 (CH_3) ; 4,43 ($\text{O}-\text{CH}_2$) AB ; 4,86 ($\text{O}-\text{CH}$) m.
 RMN ^{13}C 4f : δppm 198,6 (C=O) ; 146 et 132,9 ($2\text{C}=\text{}$) ; 86 (O-CH) ; 78,1 ($\text{O}-\text{CH}_2$) ; 40,5 ; 32,2 ; 19,8 (3CH_2) ; 11,6 (CH_3). 4g : δppm = 198,7 (C=O) ; 151 et 134,3 ($2\text{C}=\text{}$) ; 87,6 (O-CH) ; 78,7 ($\text{O}-\text{CH}_2$) ; 46,2 ; 37,7 ; 27,2 ; 24,9 (4CH_2) ; 12,3 (CH_3).
- 11 - Litt. (12) RMN ^{13}C : δppm = 196,7 (C=O) ; 172,6 (O-C=O) ; 152,8 et 131 ($2\text{C}=\text{}$) ; 81 (O-CH) ; 41,2 ; 30,9 ; 18,7 (3CH_2) ; 9,7 (CH_3).
- 12 - a) P.A. JACOBI et T. CRAIG, J. Am. Chem. Soc., **100**, 7748 (1978).
 b) P.A. JACOBI, T.A. CRAIG, D.G. WALKER, B.A. ARRICK et R.F. FRECHETTE, Ibid., **106**, 5585 (1984).
 c) J.F. HUDRLIK, D.T.W. CHOU et M.A. STEPHENSON, J. Org. Chem., **47**, 2987 (1982).
- 13 - Z. HORII, E. YONEDA, T. TANAKA et C. IWATA, Chem. Pharm. Bull., **25**, 2782 (1977).

(Received in France 17 February 1987)