

Jacques Einhorn, Cathy Bacquet, Daniel Lelandais

Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire de Chimie Organique Structurale,  
Bâtiment F, 4 Place Jussieu 75230 Paris Cedex 05, France  
Reçu le 25 Février 1979

Nous décrivons une méthode de synthèse efficace de cétales cycliques à huit chaînons ou plus dont plusieurs trioxocannes. Cette méthode fait intervenir la réaction directe d'une cétone sur un substitut d'orthoester.

*J. Heterocyclic Chem.*, 17, 1345 (1980).

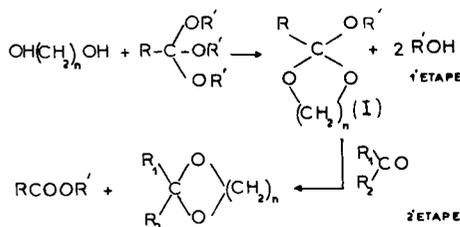
Les macrocycles sont des composés intéressants, entre autres pour leur utilisation possible en parfumerie (1) et pour leur caractère complexant des cations alcalins (2).

A l'occasion d'une recherche de synthons pour la préparation de macrocycles nous avons été amenés à mettre au point une méthode d'accès commode à des cétales cycliques à sept chaînons ou plus, qu'il nous a semblé utile de rapporter. En effet les méthodes décrites dans la littérature pour la préparation de quelques rares cétales macrocycliques connus (3,4) font intervenir des transcétalisations dont le rendement ne dépasse guère 30%.

Le méthode que nous préconisons utilise un schéma en deux étapes du type de celui représenté figure 1.

La formation des orthoesters I (1<sup>re</sup> étape) est une extension de la réaction appliquée dans le cas des diols-1,2 par Soulier et Coll (5). La 2<sup>e</sup> étape, généralisation d'un schéma proposé par Claisen (6), fait intervenir l'action directe de la cétone sur l'orthoester I ou plus précisément sur un substitut de celui-ci.

FIGURE 1



En effet lorsque  $n = 2, 3$  et  $4$  la formation des orthoesters I est accompagnée de la formation d'un "oligomère sous forme de gomme" incolore, qui est même le seul composé obtenu lorsque  $n = 4$  (tableau I). Il en est de même dans le cas des di et tri éthylène glycols. On peut imaginer que cet "oligomère" résulte d'une transcétalisation intermoléculaire qui débouche probablement sur la formation d'orthoesters "oligomères" du composé I.

De tels "oligomères" devaient présenter certaines des propriétés des orthoesters. C'est ainsi qu'en particulier l'addition d'une cétone à ce composé, en présence d'une trace d'acide, conduit directement aux cétales cycliques

FIGURE 2

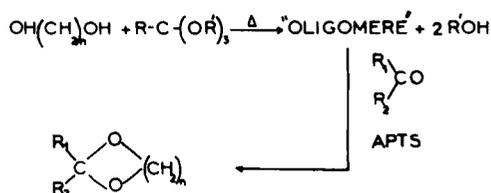


TABLEAU I

PREPARATION DE I			
$\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$	PRODUIT (I)	$E_b^\circ$	Rdt, %
$n = 2$		143 <sup>760</sup>	43
$n = 3$		55 <sup>20</sup>	23
$n = 4$		74 <sup>20</sup>	10
$n = 5$	—	—	0

recherchés, dont la plupart sont des produits nouveaux (tableau II).

La réaction peut être schématisée selon la figure 2.

Elle conduit généralement, ainsi que la montre le tableau II à de bons rendements en cétales cycliques à 8 chaînons pour des aldéhydes et cétones aliphatiques pas trop encombrés (cas I à 7).

Les rendements deviennent nettement moins bons dans deux cas: soit si la réactivité du carbonyle est modifiée par des substituants autres qu'alkylés (cas 8 et 9) soit si le cycle formé est d'une taille connue pour son instabilité (4) (cas II).

Cependant les rendements proposés pour ces derniers composés devraient pouvoir être nettement augmentés par une modification de la méthode proposée.

En effet Haworth et Lapworth (7), dans le cas de la réac-

tion classique de préparation de cétales par action d'un orthoester  $RC(OR')_3$  sur un dérivé carbonylé avaient remarqué une amélioration du rendement si la réaction était faite en présence de l'alcool  $R'OH$  correspondant. Nous avons pensé étendre cette observation à notre réaction, c'est à dire effectuer la réaction cétone-"oligomère"-substitué d'orthoester- en présence du diol correspondant. L'exemple **10** réalisé dans ces conditions illustre bien l'intérêt de cette modification.

### Conclusion.

Nous proposons donc une méthode efficace et relativement générale, bien que non optimisée, de préparation de cétales cycliques à huit chaînons et plus.

Cette méthode est d'une mise en oeuvre extrêmement simple et fait en particulier intervenir comme réactif un "oligomère" qu'il est possible de manipuler et de conserver sans problème.

Les autres possibilités d'utilisation de ce réactif ainsi que l'analyse de sa structure, sont d'ailleurs à l'étude au Laboratoire.

N°	DIOL	C. CARBONYLÉ	PRODUIT OBTENU	RDY %	EB° p
1	$OH(CH_2)_4OH$	MeCOMe		60	138 <sub>760</sub>
2	$OH(CH_2)_5OH$	MeCOMe		85	58 <sub>15</sub>
3	$OH(CH_2CH_2O)_2H$	iPrCHO		75	79 <sub>15</sub>
4	-	MeCOMe		80	68 <sub>15</sub>
5	-	MeCOEt		85	94 <sub>15</sub>
6	-	MeCOiPr		68	96 <sub>15</sub>
7	-			43	121 <sub>15</sub>
8	-	MeCOPh		5	73 <sub>05</sub>
9	-	MeCOCH <sub>2</sub> Cl		0	43 <sub>05</sub>
10	-	MeCOCH <sub>2</sub> Cl		59	43 <sub>05</sub>
11	$OH(CH_2CH_2O)_3H$	MeCOMe		8	55 <sub>05</sub>

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### Synthèse du monomère I et de l'"oligomère"

Cas de  $n = 2, 3$  et 4.

Le mélange de 0,1 mole de diol et de 0,1 mole d'orthoformiate d'éthyle est chauffé vers 120-130° tout en distillant l'alcool formé. Quand il ne se forme plus d'alcool on distille sous pression réduite (20 mm Hg) le monomère I.

A la fin de la distillation de I, le milieu réactionnel s'épaissit et prend brutalement en masse. l'"oligomère" ainsi formé a l'aspect d'une "gomme expansée" incolore et élastique. Les rendements en monomère I (8,9) sont respectivement 43, 23 et 10% lorsque  $n = 2, 3$  et 4.

Synthèse de l'"oligomère"

Cas ou  $n > 4$ .

Le processus est identique à celui décrit précédemment mais à la fin de la distillation de l'alcool, le milieu prend en masse.

Les dernières traces d'alcool contenues dans le milieu réactionnel sont éliminées sous pression réduite.

Condensation de l'oligomère sur les composés carbonylés.

Mode opératoire A.

A l'oligomère obtenu par action de 0,1 mole de diol sur 0,1 mole d'orthoester on ajoute 0,1 mole de composé carbonylé et 0,1 g d'acide para-toluène sulfonique. L'agitation magnétique est maintenue pendant 24 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel devient homogène et est ensuite distillé à pression réduite.

Action de l'oligomère sur la chloracétone.

Mode opératoire B.

Le mode opératoire A ne fournissant pas de réaction avec la chloracétone, nous l'avons modifié de la façon suivante: 0,3 mole d'orthoformiate d'éthyle sont mélangés à 0,8 mole de pentanediol-1,5. Après distillation de l'éthanol, on ajoute au résidu liquide 0,3 mole de chloracétone et une goutte d'acide sulfurique concentré. L'agitation est maintenue pendant trois jours à température ambiante. Une distillation du mélange sous 0,5 mm Hg, conduit à un distillat qui se sépare en deux phases l'une correspondant au produit de condensation, l'autre à un mélange de diol en excès, de mono et diformiate de pentanediol-1,5. Le produit de condensation est décanté et rectifié.

Le pureté des produits a été vérifiée par chromatographie en phase vapeur sur colonne SE 30 de 3 m, les spectres ir ont été tirés sur un appareil Perkin-Elmer 457 G, les spectres rmn ont été effectués sur un appareil Varian EM 360 en solution dans le tétrachlorure de carbone (référence interne hexaméthyl-disiloxane)

Les produits obtenus ayant tendance à évoluer dans le temps il est souvent préférable de les conserver sur carbonate de sodium par exemple.

#### Diméthyl-2,2 dioxépane-1,3 (10).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 60%,  $E_{760} = 138^\circ$ ; ir:  $\nu$   $cm^{-1}$  2940, 1080, 1060; rmn:  $\delta$  ppm 3,65 à 3,4 (multiplet, 4H), 1,6 à 1,35 (multiplet, 4H), 1,2 (singulet, 6H).

Anal. Calculé pour  $C_7H_{14}O_2$ : C, 64,58; H, 10,84. Trouvé: C, 64,67; H, 10,75.

#### Diméthyl-2,2 dioxocane-1,3.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85%,  $E_{15} = 58^\circ$ ; ir:  $\nu$   $cm^{-1}$  2870, 1140, 1090; rmn:  $\delta$  ppm 3,8 à 3,5 (multiplet, 4H), 1,8 à 1,5 (multiplet, 6H), 1,25 (singulet, 6H).

Anal. Calculé pour  $C_8H_{16}O_2$ : C, 66,63; H, 11,18. Trouvé: C, 66,71; H, 11,09.

#### Isopropyl-2 trioxocane-1,3 (11).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%,  $E_{15} = 79^\circ$ ; ir:  $\nu$   $cm^{-1}$  2890, 1145; rmn:  $\delta$  ppm 4,2 (doublet, 1H), 4 à 3,5 (multiplet, 8H), 1,75 (heptuplet, 1H), 0,9 (doublet, 6H).

Anal. Calculé pour  $C_8H_{16}O_3$ : C, 59,98; H, 10,07. Trouvé: C, 60,06; H, 10,11.

#### Diméthyl-2,2 trioxocane-1,3,6.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%,  $E_{15} = 68^\circ$ ; ir:  $\nu$   $cm^{-1}$  2920, 2740, 1070; rmn:  $\delta$  ppm 3,65 (singulet, 8H), 1,30 (singulet, 6H).

Anal. Calculé pour  $C_7H_{14}O_3$ : C, 57,56; H, 9,66. Trouvé: C, 57,54; H, 9,61.

#### Ethyl-2 méthyl-2 trioxocane-1,3,6.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85%,  $E_{15} = 94^\circ$ ; ir:  $\nu$   $cm^{-1}$  2920, 2740, 1150, 1070; rmn:  $\delta$  ppm 3,5 (multiplet, 8H), 1,55 (quadruplet, 2H), 1,2 (singulet, 3H), 0,8 (triplet, 3H).

Anal. Calculé pour  $C_8H_{16}O_3$ : C, 60,02; H, 10,70. Trouvé: C, 59,95; H, 10,02.

## Isopropyl-2 méthyl-2 trioxocane-1,3,6.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 68%,  $E_{15} = 96^\circ$ ; ir:  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  2880, 1140, 1080, rmn:  $\delta$  ppm 3,7 (multiplet, 8H), 2,1 (heptuplet, 1H), 1,2 (singulet, 3H), 0,9 (doublet, 6H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C, 62,08; H, 10,42. Trouvé: C, 62,02; H, 10,51.

## Trioxa-7,10,13 spiro[5,7]tridécane.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 43%,  $E_{15} = 121^\circ$ ; ir:  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  2870, 1140, 1070; rmn:  $\delta$  ppm 3,6 (singulet, 8H), 1,7 à 1,2 (multiplet, 10H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C, 64,53; H, 9,75. Trouvé: C, 64,63; H, 9,82.

## Méthyl-2 phényl-2 trioxocane-1,3,6.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 5%,  $E_{0,5} = 73^\circ$ ; ir:  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3060, 3030, 1160, 1150; rmn:  $\delta$  ppm 7,7 à 7,1 (multiplet, 5H), 3,6 (multiplet, 8H), 1,5 (singulet, 3H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C, 69,24; H, 7,75. Trouvé: C, 69,30; H, 7,63.

## Méthyl-2 chlorométhyl-2 dioxocane-1,3.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 59%,  $E_{0,5} = 55^\circ$ ; ir:  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  2820, 1435, 1370, 750; rmn:  $\delta$  ppm 3,8 à 3,5 (multiplet, 4H), 3,35 (singulet, 2H), 1,8 à 1,5 (multiplet, 6H), 1,4 (singulet, 3H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ : C, 53,78; H, 8,46; Cl, 19,84. Trouvé: C, 53,70; H, 8,52; Cl, 19,71.

## Diméthyl-2,2 tétraoxo-1,3,6,9 cycloundécane.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 8%,  $E_{0,5} = 43^\circ$ ; ir:  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3000, 2870, 1075; rmn:  $\delta$  ppm 3,6 à 3,3 (multiplet, 12H), 1,2 (singulet, 6H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4$ : C, 56,82; H, 9,54. Trouvé: C, 56,74; H, 9,60.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. W. Hill et W. H. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 925 (1935).
- (2) J. D. Pedersen, *ibid.*, **89**, 7017 (1967); *ibid.*, **89**, 2495 (1967).
- (3) J. Dale et T. Ekeland, *Acta Chem. Scand.*, **27**, 1519 (1973).
- (4) G. Borgen, *Acta Chem. Scand.*, **B29**, 265 (1975).
- (5) J. Soulier, M. Farines, R. M. Authier, M. Fournier, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1125 (1976).
- (6) L. Claisen, *Ber.*, **29**, 1005 (1896); *ibid.*, **40**, 3903 (1907).
- (7) R. D. Haworth et A. Lapworth, *J. Chem. Soc.*, **121**, 76 (1922).
- (8) H. Baganz et L. Donaschke, *Chem. Ber.*, **91**, 650 (1958).
- (9) R. C. Mehrotra et R. P. Narain, *J. App. Chem.*, **28**, 53 (1965).
- (10) L. B. Weisfeld et J. R. Little, *J. Org. Chem.*, **26**, 4762 (1961).
- (11) M. J. Astle, J. A. Zaslowsky, P. G. Lafyatis, *Ind. Eng. Chem.*, 787 (1954).

## English Summary.

A good synthesis of eight-membered cyclic ketals, among them trioxocanes, is described. These products are obtained by direct reaction of a ketone on a substitute of orthoester.