

SYNTHESES STEREOSELECTIVES DES ISOMERES CINETIQUES ET THERMODYNAMIQUES D'ALCOXY-SPIROCETALS ET DE TRIOXA-BIS-SPIROCETALS

L. COTTIER et G. DESCOTES

Laboratoire de Chimie Organique II, ERA CNRS N° 689, ESCIL, Université Lyon I, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622-Villeurbanne, France

(Received in France 12 March 1984)

Abstract—The photolysis of tetrahydropyranic ketoacetals gives a mixture of diastereoisomeric spiroketals or bis-spirokets. The kinetic diastereoisomers are preferentially formed at low temperature; acid isomerisation produces the thermodynamic diastereoisomers.

L'hétérophotocyclisation d'acétals carbonylés en hydroxyspirocétals a permis d'obtenir par un processus de type Norrish II des mélanges de stéréoisomères qui ont été précédemment séparés et identifiés en série hétérocyclique¹⁻³ et osidique.^{4,5} La stéréochimie de cette cyclisation semble être contrôlée par des effets stéréoélectroniques au niveau du radical acétalique⁶ dont la structure tétraédrique privilégiée favorise une orientation axiale privilégiée de l'orbitale semi occupée.^{7,8}

En vue d'améliorer la stéréosélectivité de la réaction photochimique, nous avons étudié l'influence de la température sur la photolyse de 1 et 2 et adapté les conditions épimérisantes connues^{4,5,13,14} pour l'obtention des composés dioxaspiranniques 3 et 5.

trans, ce qui correspond aux observations précédemment faites pour les alcoxy-2 tétrahydropyrannines substitués en 6, relatives à la facilité d'arrachement de l'hydrogène acétalique axial;^{7,11,12}

(b) l'isomérisation cis \rightleftharpoons trans de 1 en faveur de l'isomère trans est fortement ralentie à -78°;

(c) le rapport des pourcentages des produits spiranniques de photocyclisation 3 non isomérisés aux pourcentages de produits spiranniques isomérisés est fortement modifié à basse température. Ce rapport évolue de 1,1 (53/17) à 24 (96/4) pour 1c et de 3,3 (77/23) à plus de 100 (99/traces) pour 1t si la température passe de 22° à -78°. Cette forte augmentation de la stéréosélectivité de la photocyclisation est obtenue avec une légère diminution du rendement global de la

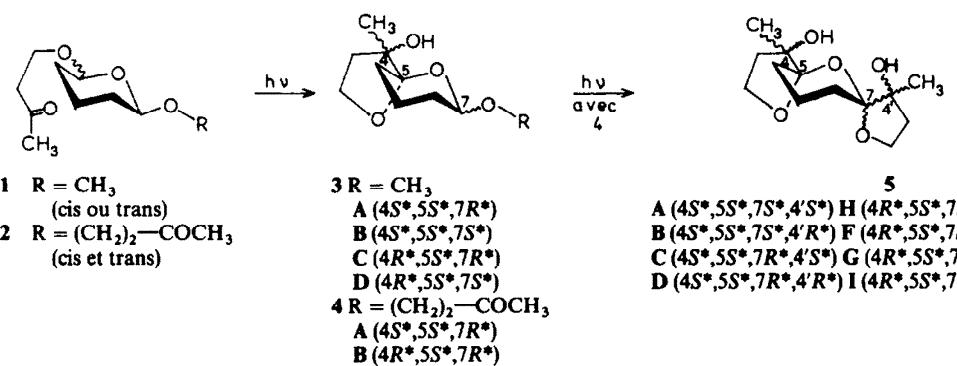


Schéma 1. Synthèse des dioxa et trioxaspirannols.

INFLUENCE DE LA TEMPERATURE

A la suite des travaux de Martin *et al.*¹⁰ en série hexahelicénique et de Ingold *et al.*¹¹ en série hétérocyclique sur les effets de température pour certaines réactions photochimiques, l'obtention de diradicau à partir de 1 et 2 permet d'envisager une influence favorable des basses températures sur un blocage conformationnel partiel au niveau du cycle tétrahydropyrannique et un ralentissement de l'inversion du radical acétalique. De tels effets devraient améliorer sensiblement la stéréosélectivité de la photocyclisation en 3 et 5.

L'examen du Tableau 1 pour la photolyse de 1 montre qu'à basse température :

(a) l'isomère cis réagit plus rapidement que l'isomère

photolyse, due vraisemblablement à des réactions secondaires avec le toluène.

Dans le cas des dicétoalcoxyacétals 2, la photolyse à -78° entraîne également une baisse du taux de conversion et du rendement en produits de cyclisations de 10 et 30% respectivement. Mais les précipitations de 4A et 4B modifient les résultats de photolyse à basse température et les interprétations sur ces photocyclisations ne peuvent être valablement justifiées. Il en est de même des résultats de photolyse des cétoalcoxy-spirocétals 4 (Tableau 2) où l'on n'observe aucune amélioration de la stéréosélectivité à -78°.

Ainsi, malgré les limites pratiques de cette réaction de photolyse à basse température, les données obtenues confirment les résultats de photocarbocyclisation d' α

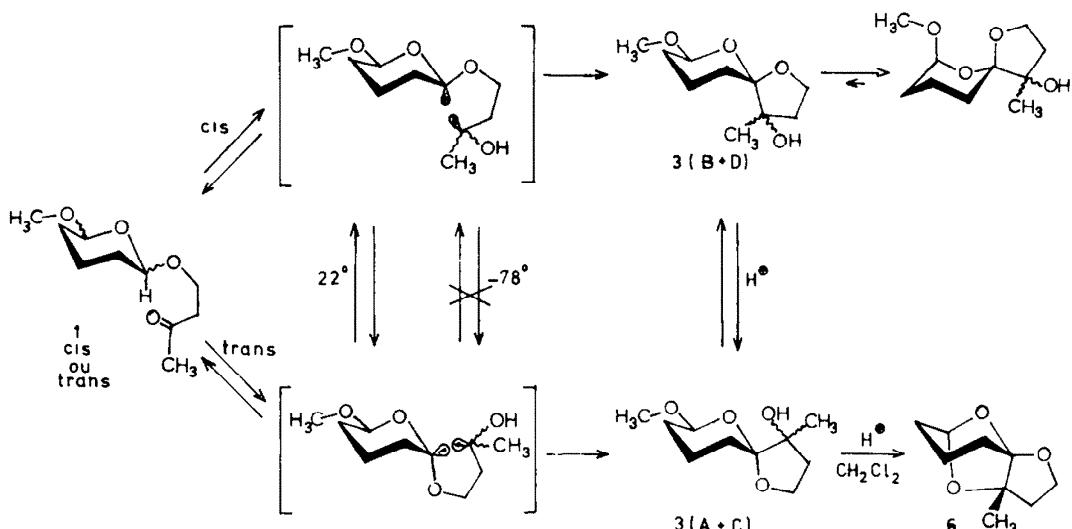


Schéma 2. Synthèse et isomérisation acide des méthoxy-dioxaspirannols 3.

ou β arylglycosides¹³ à -78° conduisant à des produits avec rétention de configuration au niveau du carbone anomère.

ISOMERISATION EN MILIEU ACIDE

Nous avons déjà montré que le pourcentage des composés dioxaspiranniques isomères provenant de la photolyse de cétoacétals pouvait être modifiée par un traitement acide aussi bien en série hétérocyclique¹⁴ qu'en série glycosidique.^{4,5,13} Aussi, un traitement identique sur les diastéréoisomères 3 et 5 obtenus lors de la photolyse des composés 1, 2 et 4^{1,3} peut permettre d'augmenter le pourcentage de l'un des stéréoisomères.

L'action de l'acide camphosulfonique sur l'isomère 3A dissous dans du dichlorométhane entraîne essentiellement la formation d'un dérivé trioxaspirannique 6 déjà signalée^{1,3} (Schéma 2). Ce produit secondaire résulte d'une déméthylation donnant un dioxaspiranne insaturé qui se cyclise par addition de la fonction alcool tertiaire sur la double liaison. Afin d'éviter cette réaction secondaire, le traitement acide a été réalisé dans un excès de méthanol anhydre sur un mélange brut de 3 issu de la photolyse et sur les isomères

purs 3A et 3D. Les résultats rassemblés dans le Tableau 3 montrent que l'isomérisation conduit principalement à 3C dont le pourcentage s'élève environ à 75%. L'action du mélange chlorure d'aluminium, acétate d'aluminium sur le produit brut de photolyse 3 ou sur 3C et 3D purs devrait conduire aux isomères 3A et 3B du fait d'un "effet template",¹⁴ produit en fait le dérivé tricyclique 6 car il est nécessaire d'utiliser le dichlorométhane comme solvant.

Avec les trioxa-bis-spirocétals 5, l'isomérisation acide est plus complexe car elle peut avoir successivement ou simultanément sur les deux carbones spiranniques. Le traitement par l'acide camphosulfonique (Tableau 4) dans le dichlorométhane conduit toujours à un mélange de trois stéréoisomères. Les diastéréoisomères 5A, C, H donnent majoritairement 5C, alors que les autres diastéréoisomères 5B, D, I fournissent un mélange contenant préférentiellement 5D et 5I en quantités équivalentes.

Il faut remarquer que le traitement acide conduit de préférence aux isomères 5C, D ou I ayant les deux liaisons C—O furanniques en position axiale. Ceci peut être expliqué selon Deslongchamps *et al.*¹⁵ par des

Tableau 1. Photolyse des isomères 1^a

Composé	Solvant	Température (°C)	Taux de conversion	Rendement %	1c ^b	1t ^b	Produits du photolysat			
							3 (A + C) <i>b</i>	3 (A + C) <i>c</i>	3 (B + D) <i>b</i>	3 (B + D) <i>c</i>
1c	Benzène	22	71	45		25	23	52	22	48
	Toluène	22	46	37		20	17	47	20	53
	Toluène	-78 ^c	71	26	traces	1	4	25	96	
1t	Benzène	22	75	58	5	42	72	16	28	
	Toluène	22	45	54	10	42	77	12	23	
	Toluène	-78 ^c	57	35		35	99		traces	

^a Pourcentage évalué par CPV à $\pm 5\%$.^b Pourcentage réel.^c Pourcentage relatif par rapport à tous les isomères 3.^d La durée a été fixée à 8H, pour obtenir un taux de conversion de l'ordre de 50% à -78° pour 1t, permettant une meilleure analyse.^e Une partie des produits cristallisent.

Tableau 2. Photolyse des cetoalcoxyspirocétals 4^c

Composés	Solvant	Température (°C)	Taux de conversion	Rendement (%)	Pourcentage respectif des isomères 5			
					A + B ^b	C + D	F + H ^b	G + I
4A	Benzène	20	100	54	61	39		
	Toluène	20	100	63	61	39		
	Toluène	-78 ^a	75	19	67	33		
4B	Benzène	20	100	50			55	45
	Toluène	20	95	57			55	45
	Toluène	-78 ^a	49	32			51	49

^a Le produit précipite à cette température.^b Produit de photocyclisation avec rétention de configuration au niveau du carbone 7.^c La durée a été fixée à 24 h pour obtenir un taux de conversion de l'ordre de 50% à -78° pour **4B** permettant une meilleure analyse.

Tableau 3. Isomérisation des méthoxydioxaspirodécanols 3

Produit initial	Solvant	Tricycle 6	Pourcentage des produits obtenus				Non identifiés
			3A	3B	3C	3D	
3^a	Benzène	1	21	9	40	29	
3^a	Méthanol ^b	3	9	traces	73	4	11
3A	Dichlorométhane ^c	48					
3A	Méthanol ^b	4	7	traces	76	5	7
3C	Dichlorométhane ^b	92	3		5		
3D	Dichlorométhane ^c	52					48
3D	Méthanol ^b	3	9	traces	73	6	8
3D	Dichlorométhane ^c	52					48

^a Mélange brut de 3 obtenu à partir d'une photolyse.^b Avec acide camphosulfonique.^c Avec le mélange AlCl₃-Al(OAc)₃.

Tableau 4. Isomérisation des trioxa-bis-spirocétals 5

Produit initial	Acide	Rendement %	Pourcentages relatifs des produits obtenus					
			5A	5B ou F	5C ou G	5D	5H	5I
5A	<i>a</i>	87	10		85		5	
5B ou F	<i>a</i>	71	23			39		38
	<i>b</i>					40 ^d		
5C ou G	<i>a</i>	72	18		77		5	
5D	<i>a</i>	81		8		45		47
5H	<i>a</i>	80	6		93		traces	
5I	<i>a</i>	94		10		44		46
5^c	<i>b</i>					33 ^d		

^a Acide camphosulfonique.^b Mélange AlCl₃-Al(OAc)₃.^c Mélange contenant environ 15% de chacun des isomères 5.^d Rendement.

effets stéréoélectroniques qui favoriseraient par coupure d'une liaison C—O acétalique la formation d'un ion oxénium intermédiaire pouvant développer une orbitale non liée de l'atome d'oxygène antipériplanaire à la liaison C—O qui se reforme. De plus, il faut noter que cette isomérisation s'accompagne d'une inversion de configuration au niveau du carbone spirannique. Par exemple, avec le diastéréoisomère **5A**(4S^x, 5S^x, 7S^x, 4'S^x), l'isomérisation au niveau du carbone C-7 donne **5C**(4S^x, 5S^x, 7R^x, 4'S^x).

Par contre, le traitement avec le mélange chlorure

d'aluminium-acétate d'aluminium permet d'obtenir l'isomère **5D** facilement isolable par "flash" chromatographie¹⁶ des produits secondaires non identifiés. Ainsi, l'action de l'acide de Lewis sur **5B** ou sur un mélange contenant environ 15% de chacun des isomères 5 donne le produit **5D** avec des rendements respectifs de 40 et 33%.

Ce stéréoisomère **5D** qui présente les deux fonctions hydroxyles du même côté que l'oxygène du cycle tétrahydropyrannique dans la conformation chaise n'avait déjà été obtenu par photolyse³ qu'avec des

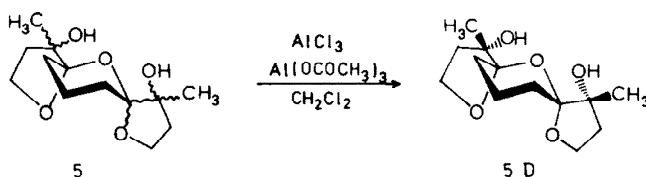


Schéma 3. Isomérisation acide des isomères 5.

rendements de 2 et 13%. Il présente un certain intérêt car il peut être le précurseur de polyéthers cycliques.

CONCLUSION

La composition du mélange des diastéréoisomères spiranniques provenant de la photolyse des cétoacétals 1, 2 ou 4 peut donc être modifiée à volonté en vue d'augmenter l'intérêt synthétique de telles réactions. Ainsi, une diminution de la température lors de la photolyse des alkoxy cétoacétals 1, favorise la formation des produits cinétiques résultant d'une rétention de configuration au niveau du carbone acétalique (effet stéréodélectronique).

Par contre, un traitement acide des produits spiranniques issus de la photolyse favorise la formation des diastéréoisomères thermodynamiquement les plus stables (effet anomère) tels que le trioxa-bis-spirocétal 5D, avec des rendements satisfaisants.

PARTIE EXPERIMENTALE

Photolyse

Les irradiations des composés 1, 2 et 4 ont été réalisées en solution dans le benzène ou le toluène anhydre ($c \leq 5 \times 10^{-2}$ mol⁻¹; 2 ml) dans des tubes de quartz (diam. 10 mm) avec une lampe Hanovia (moyenne pression 100W) située à 3 cm du tube. Le tube est placé dans un vase Dewar en quartz contenant de l'éthanol et dont la partie inférieure retrécie n'est pas argentée. La température est obtenue soit par un serpentin plongeant thermostaté, soit par un mélange éthanol-carboglace. Les dosages sont effectués par CPV (cyanosilicone, 20%, 3 m, 180°) et les rendements des produits formés sont obtenus par comparaison avec des solutions étalons de produits purs.

Isomérisation acide

Cas des méthoxydioxaspirodécanols 3. (a) Au composé (3) (25 mg) dissous dans 5 ml de solvant (Tableau 3) est ajouté à 0° l'acide camphosulfonique (5 mg). Le mélange est laissé à 4° pendant 24 h. Après neutralisation avec de NaHCO₃ et filtration, la solution est dosée par CPV (cyanosilicone, 20%, 3 m, 180°). (b) A 3 (100 mg) dissous dans CH₂Cl₂ (7 ml) est ajouté l'acétate d'aluminium (324 mg, 3 eq). Après agitation pendant 15 min, puis refroidissement à 0°, on ajoute AlCl₃ (222 mg, 2,5 eq). Le mélange, agité trois heures à 0° puis deux heures à 20°, est ensuite neutralisé à froid par de l'ammoniac gazeux et

sec jusqu'à l'obtention d'une couleur vert pale. Après filtration sur cérite, lavage à l'eau et séchage sur Na₂SO₄, le résidu est dosé par CPV comme précédemment.

Cas des trioxa-bis-spirocétals 5. (a) A 5 (250 mg) dans CH₂Cl₂ (50 ml) est ajouté à 0° l'acide camphosulfonique (50 mg). Après 48 h à 4°, neutralisation avec NaHCO₃, filtration sur cérite et évaporation du solvant, le résidu est chromatographié ("flash" chromatographie,¹⁶ silice Merck 0,040-0,060 mm; éluant—CH₂Cl₂: Me₂CO 7:3) donnant les différents isomères 5. (b) Avec AlCl₃, on utilise le même mode opératoire qu'avec le composé 3 mais avec 1,5 g de 5 (Tableau 4) dans CH₂Cl₂ (60 ml). Après neutralisation, filtration sur cérite, évaporation du solvant, le résidu est chromatographié comme précédemment.

BIBLIOGRAPHIE

- L. Cottier et G. Descotes, *J. Hétérocycl. Chem.* **14**, 1271 (1977).
- T. Kožluk, L. Cottier et G. Descotes, *Tetrahedron* **37**, 1875 (1981).
- L. Cottier, G. Descotes, M. F. Grenier et F. Metras, *Ibid.* **37**, 2515 (1981).
- G. Remy, L. Cottier et G. Descotes, *Can. J. Chem.* **61**, 434 (1983).
- C. Bernasconi, L. Cottier, G. Descotes, J. P. Praly, G. Remy, M. F. Grenier-Loustalot et F. Metras, *Carbohydr. Res.* **115**, 105 (1983).
- P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **31**, 2463 (1975).
- V. Malatesta, R. D. McKelvey, B. W. Babcock et K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **44**, 1872 (1979).
- A. R. Gregory et V. Malatesta, *Ibid.* **45**, 122 (1980).
- Les formules des composés 3, 4, 5 ont été données détaillées dans une précédente publication.³ Les lettres différenciant les isomères 3 et 5 correspondent à celles de cette publication.
- J. M. Vanest et R. M. Martin, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **98**, 113 (1979).
- V. Malatesta et K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 609 (1981).
- B. W. Babcock, D. R. Dimmel et D. P. Graves, Jr., *J. Org. Chem.* **46**, 736 (1981).
- P. Bron, L. Cottier et G. Descotes, *J. Hétérocycl. Chem.* **21**, 21 (1984).
- L. Cottier, G. Mabilon et G. Descotes, *J. Hétérocycl. Chem.* **20**, 963 (1983).
- P. Deslongchamps, D. D. Rowan et N. Pothier, *Heterocycles* **15**, 1093 (1981); *Can. J. Chem.* **59**, 2787 (1981).
- W. C. Still, M. Kahn et A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).