

Françoise Cottet\*, Louis Cottier\*, Gérard Descotes\*  
et Rajendra Mohan Srivastava\*\*

\* Laboratoire de Chimie Organique II, U.A. CNRS 463 ESCIL, Université Claude Bernard Lyon I,  
69622 Villeurbanne, France

\*\* Visiting Professor, present address: Departamento de Química Aplicada,  
Universidade Federal de Pernambuco 50.000 Recife, PE, Brazil  
Reçu le 3 Février 1988

L'addition de méthoxyphénols **1** sur le dihydropyranne en milieu acide donne des produits *C*- et/ou *O*-tétrahydropyrannylés **3** et **4** dont le pourcentage est fonction du nombre de substituants méthoxy et de la force du catalyseur acide. Les aryl tétrahydropyrannyléthers, orthocarbonylés **9** sont obtenus selon une réaction de Mitsunobu. Les rendements dépendent de la nature des substituants sur les composés aromatiques et hétérocycliques.

*J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 1481 (1988).

Dans notre approche de la synthèse de la crombénine [1] dont l'étape clef nécessite la photocyclisation d'un aryl acétyl orthocarbonylé [2], nous avons étudié la synthèse d'aryltétrahydropyrannyléthers diversement substitués. Après une étude de la tétrahydropyrannylation de méthoxyphénols, nous avons entrepris la condensation de divers phénols orthocarbonylés avec des dérivés du tétrahydropyrannol selon la méthode de Mitsunobu [3].

#### Tétrahydropyrannylation de méthoxyphénols.

L'obtention de tétrahydropyrannyléthers à partir d'un alcool primaire ou secondaire a déjà été décrite avec différents catalyseurs acides [4-6]. Plus récemment, Lazlo *et al* [7] ont publié la tétrahydropyrannylation du phénol et de dérivés para méthoxylé et para nitré en présence de montmorillonite K 10 comme catalyseur [7].

Quel que soit le catalyseur utilisé, nous n'avons pas pu réaliser l'addition directe de différents phénols orthocarbonylés sur le dihydropyranne. Aussi, la tétrahydropyrannylation d'alkoxyphénols (schéma 1) suivie d'une acylation a été envisagée.

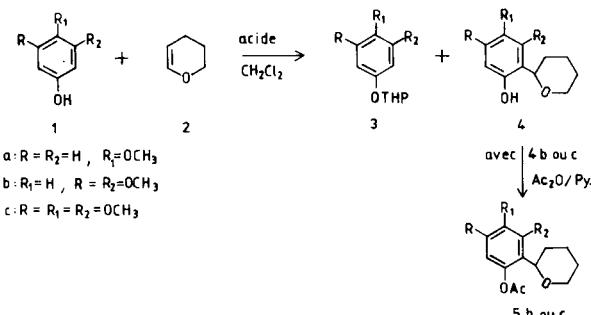
Avec le *p*-méthoxyphénol **1a**, nous observons comme Lazlo [7] la formation unique du tétrahydropyrannyléther **3a** avec des rendements légèrement inférieurs (Tableau 1).

L'augmentation du nombre de groupes méthoxy provoque la formation des deux produits **3** et **4** résultant d'une *O*- et d'une *C*-tétrahydropyrannylation. Les résultats (Tableau 1) montrent une régiochimie fonction du nombre de groupements méthoxy et de la nature du catalyseur acide utilisé. Le plus fort pourcentage de composé *C*-tétrahydropyrannylé **4** est obtenu avec le diméthoxy-3,5 phénol **1b** en présence d'acide fort.

Avec la résine Nafion H, la forte acidité du groupement sulfonique provoque la protonation de la fonction phénolique, défavorisant la formation de l'acétal **3**. Par contre, la faible acidité du *p*-toluène sulfonate de pyridinium [PPTS] permet l'obtention des deux produits régioisomères **3** et **4**, aisément séparables après estérification de

la fonction phénol en acétate **5**.

Schéma 1



La formation des régioisomères **3** et **4** est simultanée et ne résulte pas d'une réaction équilibrée. En effet, le composé **3c**, dissout dans le dichlorométhane, ne s'isomérise pas en **4c** lors d'un traitement acide prolongé (20 heures, à température ambiante). En outre, la réaction de substitution électrophile avec le dihydropyranne est limitée par des facteurs stériques car le triméthoxy-1,3,5 benzène réagit très lentement en milieu acide pour donner le produit **6** avec un faible rendement (20%).

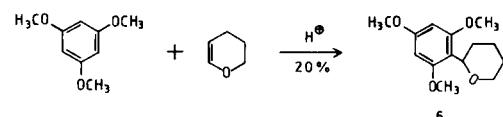


Tableau 1

#### Tétrahydropyrannylation d'alkoxyphénols **1**

Phénols <b>1</b>	Acide	<b>3</b> %	<b>4</b> %
<b>a</b>	Nafion H	87,5	
	PPTS	80	
<b>b</b>	Nafion H	—	53,5
	PPTS	36	46
<b>c</b>	Nafion H	25,6	31,6
	PPTS	74	11

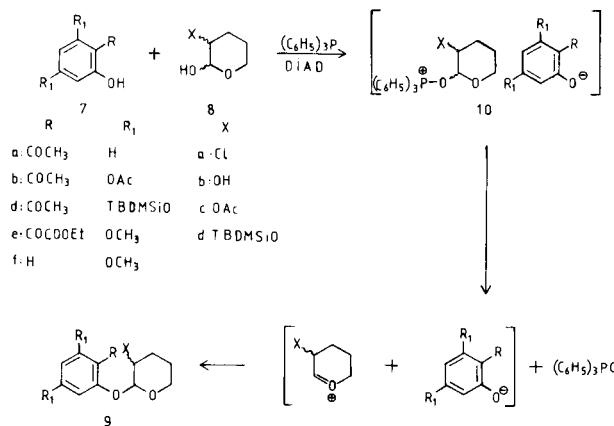
### Formation d'aryl éthers selon la réaction de Mitsunobu.

L'acylation de l'éther **3b** n'ayant pu être réalisée, la synthèse d'orthocarbonylaryltétrahydropyrannyléthers **9** (Schéma 2) a été tentée. La condensation de phénates avec le chloro-3 tétrahydropyrannol-2 a déjà été décrite [8]. Cependant, l'introduction d'un groupement acyle et/ou de substituants électrodonneurs sur le noyau aromatique modifie la réactivité de la fonction phénol et exige des conditions expérimentales différentes. Ainsi, l'ortho-hydroxyacétophénone **7a** ne donne l'acétal hydroxylé **9a** qu'en présence de carbonate de potassium et d'éther couronne (Tableau 2). L'introduction de deux groupements acétate (**7b**) sur le noyau aromatique empêche la formation de l'acétal **9c** correspondant; par contre, le dérivé **9b**, avec deux substituants méthoxy, est obtenu avec un faible rendement de 30%.

Bien que l'addition de phénates sur la chlorhydrine hétérocyclique **8a** donne préférentiellement l'acétal hydroxylé de configuration *trans* [8], nous avons développé une méthode plus générale permettant d'accéder aux acétals aromatiques orthocarbonylés **9**. Différents aryl alkyl-éthers ont déjà été synthétisés [9,10] selon la réaction de Mitsunobu [3] utilisant une bétaïne formée à partir de la triphénylphosphine et d'azodicarboxylate d'éthyle. En série glycosidique Grynkiewicz [11] a réalisé l'arylglycosidation de sucres montrant ainsi la possibilité d'éthérification d'hémiacétals avec des phénols non acylés.

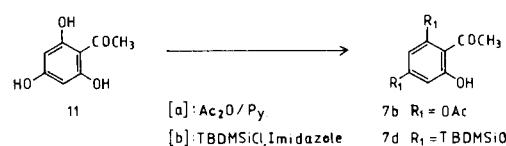
Cette méthode a été étendue à la série hétérocyclique. Ainsi, différents aryl tétrahydropyrannyléthers **9** ont été synthétisés à partir des phénols orthocarbonylés **7** et de tétrahydropyrannols **8** substitués en C-3 (Schéma 2).

Schéma 2



Les dérivés phénoliques **7** sont l'ortho-hydroxyacétophénone **7a** et ses dérivés diacétylés **7b** ou disilylés **7d** ainsi que le diméthoxy ortho-hydroxyphénylglyoxylate **7e**. L'acétylation de la trihydroxy-2',4',6'-acétophénone **11** donne un mélange de mono, di et triacétates séparables par chromatographie (Schéma 3).

Schéma 3



graphie (Schéma 3). La silylation du composé **11** par le chlorure de terbutyldiméthylsilyle donne uniquement l'éther disilylé **7d** (Schéma 3). L'ester **7e** est obtenu à partir du triméthoxy-1,3,5 benzène selon une réaction de Hoesch avec le cyanoformate d'éthyle [12] suivie d'une monodéméthylation avec du trichlorure de bore (Schéma 4). Les composés hétérocycliques **8** sont les tétrahydropyrannols-2 chloré **8a**, hydroxylé **8b**, acétoxylé **8c** et silylé **8d**. Le chloro-3 tétrahydropyrannol-2, obtenu par addition de l'acide hypochloreux sur le dihydropyranne [13], est facilement hydrolysé par la soude en diol **8b** [13]. La réaction d'un peracide avec le dihydropyranne, dissous dans l'acide acétique, donne l'hydroxy-3 acétoxy-2 tétrahydropyranne **12** qui s'isomérise thermiquement en présence d'acétate de potassium en acétoxy-3 tétrahydropyrannol-2 **8c** (Schéma 5). Le rendement en **8c** qui, à partir du dihydropyranne est de 37%, est supérieur à celui obtenu (20%) par diacétylation du diol **8b** suivi d'une monohydrolyse par l'ammoniac dans le méthanol [14].

Schéma 4

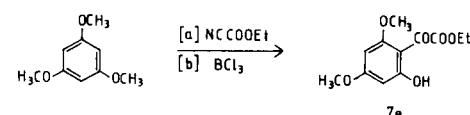
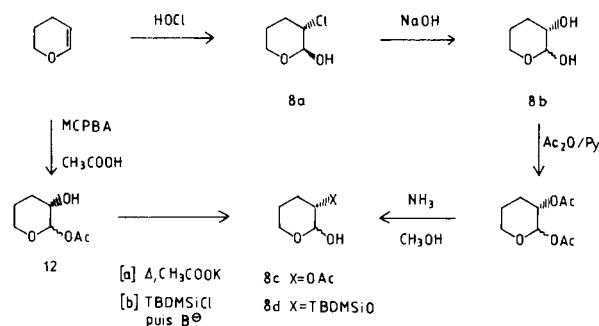


Schéma 5



L'ensemble des résultats obtenus pour la synthèse des acétals aromatiques **9** est donné dans le tableau 2. Contrairement à la condensation avec la chlorhydrine **8a**, en milieu alcalin, la présence d'un groupement attracteur tel qu'un acétyle (**7a,7b**) ou un éthoxalyle **7e** n'empêche pas la réaction de condensation selon Mitsunobu [3]. Le rendement est limité vers 30% avec des phénols comportant des

Tableau 2  
Synthèse d'acétals aromatiques orthocarbonylés

Phénol 7			Tétrahydropyrannols 8		Conditions expérimentales [a]	Produits 9			% t/c [b]
R	R <sub>1</sub>	X	t/c [b]			R	R <sub>1</sub>	X	
<b>a</b>	COCH <sub>3</sub>	H	Cl	100	A	<b>a</b>	COCH <sub>3</sub>	OH	70 100
	COCH <sub>3</sub>	H	OAc	65/35	B	<b>b</b>	COCH <sub>3</sub>	OAc	45 55/45
<b>b</b>	COCH <sub>3</sub>	OAc	Cl	100	A	<b>c</b>	COCH <sub>3</sub>	OH	0 —
	COCH <sub>3</sub>	OAc	Cl	100	B	<b>d</b>	COCH <sub>3</sub>	Cl	52 30/70
	COCH <sub>3</sub>	OAc	OH	100	B	<b>e</b>	COCH <sub>3</sub>	OH	0 —
	COCH <sub>3</sub>	OAc	OAc	65/35	B	<b>f</b>	COCH <sub>3</sub>	OAc	70 50/50
<b>c</b>	COCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	100	A	<b>g</b>	COCH <sub>3</sub>	TBDMSiO	0 —
<b>d</b>	COCH <sub>3</sub>	TBDMSiO	TBDMSiO	50/50	B	<b>h</b>	COCOOEt	OCH <sub>3</sub>	35 50/50
<b>e</b>	COCOOEt	OCH <sub>3</sub>	OAc	100	C	<b>i</b>	H	OCH <sub>3</sub>	33 43/57
<b>f</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OAc	65/35	B				

[a] A: carbonate de potassium, 18-couronne-6, acetonitrile; B: triphénylphosphine, DIAD toluène; C: comme B avec pour solvant le tétrahydrofurane.

[b] Rapport déterminé par rmn <sup>1</sup>H.

groupements électrodonneurs comme les deux substituants méthoxy de **7e** et **7f**. Par contre, avec le phénol diacétoxylé **7b**, le rendement en **9** est supérieur à 50%. La nature du substituant en  $\alpha$  de l'hydroxyle hémiacétalique influe également sur le rendement de la réaction. En effet, le diol **8b** se dégrade en produits non identifiés alors que le produit chloré **8a** ou acétoxylé **8c** donne un mélange d'isomères *cis-trans* **9d** et **9e** avec des rendements respectifs de 52 et 70%. Le fait que l'acétal aromatique silylé **9g** n'a pas pu être obtenu à partir des substrats silylés **7d** et **7d** montre l'influence de l'encombrement stérique sur la formation de ce type d'acétal selon la réaction de Mitsunobu.

La proportion *trans/cis* des isomères **9** est différente de celle des tétrahydropyrannols initiaux **8**. Cependant, elle ne correspond pas à un processus réactionnel unique de type  $SN_2$  avec inversion de configuration [3]. Aussi, le sel de phosphonium **10** évolue vraisemblablement vers la formation de l'ion oxonium hétérocyclique (Schéma 2) qui est ensuite neutralisé par l'anion phénate formé *in situ*.

En résumé, la tétrahydropyrannylation en milieu acide de méthoxyphénols donne un mélange de produits *C*- et *O*-tétrahydropyrannylés. La proportion des régioisomères obtenus est fonction du nombre de groupements électrodonneurs et de la force de l'acide. L'obtention d'aryl tétrahydropyrannyléther orthocarbonylé peut être réalisée selon une réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate d'isopropyle. Les rendements obtenus sont alors fonction des substituants des cycles aromatiques et hétérocycliques. La proportion des isomères obtenus suggère le passage par un ion oxonium hétérocyclique résultant de la décomposition du sel d'alkoxy phosphonium.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points d'ébullition et de fusion ne sont pas corrigés. L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (plaqué Kieselgel 60F254 Merck). Les chromatographies sont réalisées sous légère pression (2 bars) selon Still *et al.* [15] avec de la silice (Matrix 35-70  $\mu$  Amicon). Les spectres ir, rmn <sup>1</sup>H (60, 80, 350 MHz), rmn <sup>13</sup>C ont été tracés respectivement sur les spectromètres Perkin Elmer 681, Varian EM 360, Brucker WP 80 CW, Cameca 350. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au signal du tétraméthylsilane (référence interne) en prenant comme solvant le deuterochloroforme sauf indication contraire. Les produits commerciaux suivants: dihydropyranne, méthoxy-4 phénol, diméthoxy-3,5 phénol, triméthoxy-3,4,5 phénol, triméthoxy-1,3,5 benzène, orthohydroxyacétophénone, triphénylphosphine, azodicarboxylate d'isopropyle (DIAD) ont été utilisés sans aucun traitement préalable.

Les tétrahydropyrannols-2 chloré **8a** et hydroxylé **8b** ont été préparés selon Aguilera *et al.* [13].

### Méthoxy-4 [tétrahydropyrannyloxy-2']-1 benzène (**3a**)

Le méthoxy-4 phénol **1a** (0,37 g, 3 mmoles) et le dihydropyranne (0,30, 3,6 mmoles) sont dissous dans 10 ml de chlorure de méthylène et agités vingt-heures à température ambiante en présence de Nafion 117 (H<sup>+</sup>, 0,025 g). Après filtration, évaporation du solvant, le résidu (0,64 g) est chromatographié (éluant: oxyde d'éthyle/hexane 1/1) donnant 0,44 g de produit **3a** (2,1 mmoles, rendement 87,5% calculé sur la base de **1a** ayant réagi) et 0,074 g (0,6 mmoles) de méthoxyphénol **1a**.

La même réaction, effectuée en présence de *p*-tolène sulfonate de pyridinium (0,03 g, 12 mmoles), donne 0,494 g de **3a** (2,4 mmoles, rendement 80%), liquide incolore; rmn <sup>1</sup>H (60 MHz):  $\delta$  7,2-6,67 (m, 4H, aromatique), 5,27 (large s, 1H, -O-CH<sub>2</sub>-O-), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,26-3,3 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-O-), 1,43 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-); spectre semblable à celui décrit par Lazlo *et al.* [7].

### Diméthoxy-3,5[tétrahydropyrannyloxy-2']-2 phénol (**4b**)

Le composé **1b** (0,2 g, 1,3 mmoles) et le dihydropyranne (0,13 g, 1,6 mmoles) dissous dans 1 ml de dichlorométhane sont agités à température ambiante pendant vingt heures. Après filtration et évaporation du solvant, l'huile résiduelle (0,38 g) est chromatographiée (éluant: éther/hexane 1/9) donnant 0,14 g de produit **4b** (0,6 mmole, rendement 53,5% sur la base de **1b** ayant réagi); liquide incolore; ir (film) 3300 cm<sup>-1</sup>; rmn <sup>1</sup>H (acétone hexadeutériée, 60 MHz):  $\delta$  8,7 (s, 1H, OH), 6,17-5,9 (m, 2H, aroma-

tique), 4,83 (dd, 1H, -CH<sub>2</sub>O-, J = 8 et 4,5 Hz), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07-3,4 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 1,9-1,33 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>).

#### Diméthoxy-3,5[tétrahydropyrannyl-2]-2 phénylacétate (5b).

Le phénol **4b** (0,14 g, 0,59 mmole) est agité douze heures avec 1 ml de pyridine et 0,5 ml d'anhydride acétique. Après hydrolyse avec 3 ml d'eau, évaporation de la pyridine sous vide, le résidu est repris avec 10 ml d'éther puis neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, lavée et séchée. L'évaporation de l'éther laisse un résidu pâteux (163 mg, 0,583 mmole, rendement 98,8%) qui est recristallisé dans un mélange éther/pentane (1/2) donnant 122 mg de **5b**; solide blanc; F, 89,90%; ir (bromure de potassium): 1760 cm<sup>-1</sup>; rmn <sup>1</sup>H (60 MHz): δ 6,33 et 6,16 (2d, 2H, aromatique, J = 2 Hz), 4,68 (dd, 1H, -CHO-, J = 11 et 3 Hz), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,22-3,22 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>O-), 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 2,05-1,22 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>: C, 64,27; H, 7,19. Trouvé: C, 64,30; H, 7,30.

#### Diméthoxy-3,5[tétrahydropyrannyloxy-2]-1 benzène (3b).

Un mélange de diméthoxy-3,5 phénol **1b** (0,1 g, 0,65 mmole) et de dihydropyranne **2** (0,078 g, 0,93 mmole) dans 20 ml de dichlorométhane est agité à température ambiante pendant vingt heures en présence de *p*-toluène sulfonate de pyridinium (0,007 g, 0,028 mmole). La solution diluée avec 7 ml d'éther est lavée avec une solution demie saturée en chlorure de sodium puis séchée et évaporée. Le résidu (0,187 g) contenant les produits **3b** et **4b** est d'abord chromatographié (éluant: éther/hexane 0,18/1); les fractions correspondantes à un Rf de 0,65 sont acétylées comme précédemment, donnant un produit brut qui est chromatographié (éluant: éther/hexane 0,18/1). L'évaporation des fractions correspondantes à un Rf de 0,65 donne le produit **3b** pur (0,055 g, 36%) et celle des fractions correspondantes à un Rf de 0,29 donne l'ester **5b** (0,07 g, 46%); **3b**; liquide incolore visqueux; rmn <sup>1</sup>H (60 MHz): δ 6,37-6,03 (m, 3H, aromatique), 5,37 (t, 1H, -OCHO-, J<sub>2,3</sub> = 3 Hz), 3,7 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1,97-1,3 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,53; H, 7,61. Trouvé: C, 65,79; H, 7,66.

#### [Tétrahydropyrannyloxy-2]-1 triméthoxy-3,4,5 benzène (3c) et [tétrahydropyrannyloxy-2]-2 triméthoxy-3,4,5 phénol (4c).

Un mélange de triméthoxy-3,4,5 phénol **1c** (0,276 g, 0,06 mmole) et de dihydropyranne (0,15 g, 1,8 mmole) dans 6 ml de dichlorométhane est agité à température ambiante pendant vingt deux heures en présence de *p*-toluène sulfonate de pyridinium. Après dilution avec 9 ml de dichlorométhane, le mélange est lavé avec une solution aqueuse demi saturée en chlorure de sodium. Après séchage et évaporation, le résidu (0,409 g) est chromatographié (éluant: éther/hexane 1/9) donnant le produit **4c** impur (Rf: 0,5, 0,045 g, rendement 11%) et l'éther **3c** pur (Rf: 0,34, 0,3 g, 74%); **3c**: solide; F, 42-43° (éthanol-eau); rmn <sup>1</sup>H (60 MHz): δ 6,36 (s, 2H, aromatique), 5,36 (large s, 1H, -OCH<sub>2</sub>O-), 3,83 (s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,13-3,43 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 2,16-1,33 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: C, 62,67; H, 7,51. Trouvé: C, 62,65; H, 7,49.

Le composé **3c** pur (0,05 g) dissous dans 3 ml de dichlorométhane, est agité à température ambiante pendant vingt heures en présence de Nafion 117 (H<sup>+</sup>, 0,006 g). Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 0,045 g d'un liquide visqueux dont le spectre rmn <sup>1</sup>H est identique à celui de **3c**.

#### [Tétrahydropyrannyloxy-2]-2 triméthoxy-3,4,5 phénol acétate (5c).

Le phénol **4c** (0,147 g, 5,5 mmole) est acétylé comme **4b**. Le liquide visqueux obtenu est purifié par distillation; liquide incolore; Eb<sub>0,1</sub> 75-80°; ir (film): 1765 cm<sup>-1</sup>; rmn <sup>1</sup>H (60 MHz): δ 6,33 (s, 1H, aromatiques), 4,55 (dd, 1H, -OCHCO-, J = 9 et 1 Hz), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>), 4,3-3,26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2,0-1,23 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>: C, 61,92; H, 7,15. Trouvé: C, 61,76; H, 7,19.

#### [Tétrahydropyrannyloxy-2]-2 triméthoxy-1,3,5 benzène (6).

Le triméthoxy-1,3,5 benzène (0,218 g, 1,3 mmole) et le dihydropyranne (0,13 g, 1,57 mmole) dissous dans 3 ml de dichlorométhane sont agités quinze heures à température ambiante en présence de Nafion 117 (H<sup>+</sup>, 0,011 g). Puis, après addition de dihydropyranne (0,06 g, 7,2 mmole), le mélange est encore agité vingt quatre heures. Après filtration et évaporation, le résidu visqueux (0,4 g) est chromatographié (éluant: éther/hexane 1/9) donnant 0,066 g de **6** (0,26 mmole, rendement 20%); solide blanc; F, 116-117° (éther, hexane); rmn <sup>1</sup>H (60 MHz): δ 6,11 (s, 2H, aromatiques), 4,86 (dd, 1H, -CH<sub>2</sub>O-, J<sub>2,3</sub> = 11 et 2 Hz), 3,75 (s, 9H, OCH<sub>3</sub>), 4,16-3,36 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,03-1,03 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: C, 66,65; H, 7,99. Trouvé: C, 66,80; H, 8,25.

#### Diacétoxy-2',4'-hydroxy-6'-acétophénone (7b).

L'anhydride acétique (9,2 ml, 97 mmole) est ajouté goutte à goutte dans une solution de pyridine contenant 7,4 g (4,4 mmole) de trihydroxy-2',4',6' acétophénone **10** et maintenue à température ambiante. Après cinq heures d'agitation, le mélange est évaporé sous vide. Le produit brut obtenu (13,2 g) est chromatographié en deux fois (éluant: dichlorométhane/acétate d'éthyle 10/2) donnant 4,2 g (16 mmole) de diacétate **7b** (en ccm rf: 0,63; rendement 38%); solide; F, 85-86° (éther de pétrole, acétate d'éthyle); rmn <sup>1</sup>H (60 MHz): δ 13 (s, 1H, OH), 6,65 et 6,45 (2d, 2H, aromatiques, J = 2 Hz), 2,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,35 et 2,25 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>COO).

*Anal.* calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>: C, 57,14; H, 4,79. Trouvé: C, 57,10; H, 4,77.

#### Hydroxy-2', diméthoxy-4',6'-acétophénone (7c).

Ce composé a été préparé selon Dave *et al.* [16] avec un rendement de 80%; solide, F 79-81° (lit [16]; F 81°); rmn <sup>1</sup>H (60 MHz): δ 14,05 (s, 1H, OH), 6,08 et 5,9 (2d, 2H, aromatique, J = 2 Hz), 3,8 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>O), 2,6 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO).

#### Di *tert*-butyldiméthylsilyloxy-2',4'-hydroxy-6' acétophenone (7d).

Le chlorure de *tert*butyldiméthylsilyle (1,50 g, 10 mmole) est ajouté lentement à une solution de diméthylformamide maintenue à 0° et contenant la trihydroxy-2',4',6'-acétophénone **10** (0,846 g, 5 mmole) et l'imidazole (1,03 g, 15 mmole). Le mélange est agité deux heures jusqu'à disparition du composé **10** en ccm. Après addition d'éther de pétrole (30 ml) et décantation, la phase inférieure est extraite avec de l'éther de pétrole (3 × 20 ml). Après lavage à l'eau, séchage, l'évaporation du solvant laisse 1,84 g (4,6 mmole) de dérivé silyle **7d** pur (rendement 92%); liquide incolore; rmn <sup>1</sup>H (60 MHz): δ 13,6 (s, 1H, OH), 6,05 et 5,86 (2d, 2H, aromatique, J = 2,4 Hz), 2,62 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1 (m, 18H, *tert*-butyl), 0,38 et 0,27 (2s, 12H, CH<sub>3</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>: C, 65,16; H, 9,84. Trouvé: C, 65,18; H, 9,45.

#### Hydroxy-2' diméthoxy-4',6' phényloxalate d'éthyle (7e).

Une solution (1 M) de trichlorure de bore dans le toluène (8,4 ml) est ajoutée lentement à une solution de dichlorométhane (15 ml) maintenue à -78° sous azote et contenant le triméthoxy-2',4',6' phényloxalate d'éthyle (1,88 g, 7 mmole) [12]. Après une heure d'agitation à -78°, le milieu réactionnel est évaporé sous vide, puis dilué avec 20 ml de dichlorométhane. Après addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide (2 g) et de 15 ml d'eau, la solution est décantée, lavée à l'eau, séchée et évaporée. La chromatographie du résidu (éluant: éther/hexane 1/4) donne 1,27 g (5 mmole) de produit **7e** (rendement 71,4%); solide blanc; F, 62° (éther-hexane); ir (bromure de potassium): 1745 et 1630 cm<sup>-1</sup>; rmn <sup>1</sup>H (60 MHz): δ 12,4 (s, 1H, OH), 6,07 et 5,88 (2d, 2H, aromatique, J = 2 Hz), 4,35 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83 et 3,77 (2s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1,37 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>: C, 56,69; H, 5,55. Trouvé: C, 56,56; H, 5,53.

#### Acétoxy-3 tétrahydropyrannol-2 (8c).

Par hydrolyse du diacétoxy-2,3 tétrahydropyranne [17].

Le diacétoxy-2,3 tétrahydropyranne (0,4 g, 2 mmole) dissous dans 50

ml d'un mélange tétrahydrofurane-méthanol (4/1) est traité par l'ammoniac selon Fiendor et al. [14]. Le résidu obtenu (0,473 g) est chromatographié (éluant: hexane/acétate d'éthyle 3/2) donnant 0,127 g (0,6 mmole) de diacétate initial et 0,122 g (0,7 mmole) de produit **8c** attendu, (rendement 50% calculé sur la base du diacétate qui a réagi); liquide incolore; rmn  $^1\text{H}$  (60 MHz):  $\delta$  5,2 (m, 1H, O-CH<sub>2</sub>O *cis*), 4,85 (m, 2H, OCHO *trans*, CH-OOCCH<sub>3</sub>, *cis* et *trans*), 4,8-3,4 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O, OH), 2,1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2,2-1,5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

A partir de l'acétoxy-2 térahydropyrannol-3 (**12**).

L'acide chloro-3 peroxybenzoïque (4,3 g, 22 mmoles) est ajouté lentement à une solution d'acide acétique (300 ml) et de tétrahydrofurane (60 ml), maintenue à 8°. Après quinze minutes d'agitation, le dihydro-3,4 2H pyranne (8 g, 95 mmoles) dilué dans 50 ml de tétrahydrofurane est ajouté goutte à goutte à cette solution acétique. L'agitation est ensuite maintenue pendant quatre heures à température ambiante. Après évaporation sous vide, le résidu est repris avec 30 ml d'un mélange de solvants (hexane/dichlorométhane, 4/1). Le précipité d'acide *m*-chlorobenzoïque est éliminé par filtration. Après évaporation du filtrat, le produit brut (9,5 g) est purifié par chromatographie colonne (éluant: hexane/acétate d'éthyle 6/4) donnant 2,46 g (15,4 mmoles) d'acétate **11 trans** (rendement 70%); liquide incolore; rmn  $^1\text{H}$  (60 MHz):  $\delta$  5,55 (d, 1H, OCHO, J = 5 Hz), 4-3,4 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O et CHO), 2,6 (m, 1H, OH), 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2,2-1,3 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

Une solution alcoolique (10 ml) contenant l'acétate **11** (2,26 g, 14 mmoles) et l'acétate de potassium sec (1,67 g, 17 mmoles) est chauffé à reflux pendant une heure et demie. Après évaporation du solvant, le résidu est dilué avec 45 ml d'éther. Après élimination du sel de potassium par filtration et évaporation du solvant, le produit brut (1,87 g) est chromatographié sur colonne (éluant: hexane, acétate d'éthyle 3/2) donnant 1,2 g (7,5 mmoles) d'acétate **8c** (rendement 53%).

*Anal.* calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: C, 52,48; H, 7,55. Trouvé: C, 52,45; H, 7,53.

#### (Acétyl-2' phén oxy)-2 térahydropyrannol-3 (**9a**).

La chlorhydrine **8a** (40 g, 0,293 mole) dissoute dans 60 ml d'acétonitrile est ajoutée goutte à goutte à une solution de 600 ml d'acétonitrile chauffée à 60° et contenant 100 g (0,724 mole) de carbonate de potassium, 85 ml (0,706 moles) d'orthohydroxyacétophénone et 3 g (0,008 moles) d'éther couronne (18-couronne-6). Après deux heures d'agitation, les sels minéraux sont éliminés par filtration et lavés avec 200 ml d'éther sec. Après évaporation des solvants et élimination de l'excès d'orthohydroxyacétophénone sous vide, le résidu est repris avec 700 ml d'éther, lavé avec de la soude (4N, 3 × 50 ml) puis avec de l'eau (4 × 40 ml). Après séchage et évaporation de l'éther, une partie (5,1 g) du produit brut (51 g) est chromatographiée (éluant: hexane/acétate d'éthyle 1/1) donnant 4,84 g (0,02 mole) de produit **9a trans** (rendement 70%); liquide incolore; rmn  $^1\text{H}$  (tétrachlorure de carbone, 60 MHz):  $\delta$  7,6-6,7 (m, 5H, aromatique), 4,81 (d, 1H, OCHO, J = 5 Hz), 3,8 (large s, 1H, OH), 3,8-3,2 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O, CHO), 2,4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2,2-1 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

L'acétylation du composé **9a** (4,84 g, 20 mmoles) donne l'ester **9b trans** (4,89 g, 17,6 mmoles, rendement 88%); solide; F, 78° (alcool, eau); rmn  $^1\text{H}$  (60 MHz):  $\delta$  7,9-6,9 (m, 4H, aromatiques), 5,4 (d, 1H, OCHO, J = 3,2 Hz), 5,15-4,85 (m, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>), 4,1-3,5 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,6 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2,4-1,3 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C, 64,73; H, 6,52. Trouvé: C, 64,72; H, 6,56.

#### Acétoxy-3[acétyl-2' phén oxy]-2 térahydropyranne (**9b**) *cis, trans*.

On dissout dans 5 ml de toluène à 10°, 0,16 g (1 mmole) d'acétoxy-3 térahydropyrannol-2 **8c**, 0,393 g (1,5 mmoles) de triphénylphosphine et 0,214 g (1,5 mmoles) d'orthohydroxyacétophénone **7a**. Après quinze minutes d'agitation à 10°, on ajoute ensuite l'azodicarboxylate d'isoprène (DIAD 0,24 g, 1,4 mmoles). Après douze heure d'agitation à température ambiante, le mélange est évaporé puis chromatographié (éluant: hexane/acétate d'éthyle 3/2). On obtient 0,125 g (0,45 mmole) du mélange d'isomères *trans/cis* **9b** (rendement 45%); liquide visqueux;

rmn  $^1\text{H}$  (60 MHz):  $\delta$  7,9-6,9 (m, 4H, aromatique), 5,6 (d, 1H, OCHO, J = 3 Hz, isomère *cis*), 5,4 (d, 1H, OCHO, J = 3,2 Hz, isomère *trans*), 5,15-4,65 (m, 1H, CHOAc), 4,1-3,5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2,66 et 2,6 (2s, 6H CH<sub>3</sub>CO), 2,1 et 2 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>COO), 2,2-1,3 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

#### [Diacétoxy-3'5' acétyl-2' phén oxy]-2 térahydropyrannol-3 (**9c**).

Les essais de synthèse de **9c** selon les méthodes utilisées pour **9a** et **9b** entraînent la dégradation des produits **7b** et **8a**.

#### Chloro-3 [diacétoxy-3', acétyl-2' phén oxy]-2 térahydropyranne (**9d**) *cis*, *trans*.

Le composé **9d** a été synthétisé dans les mêmes conditions que **9b**, 0,136 g (1 mmole) de chlorhydrine **8a** et 0,278 g (1,1 mmoles) de phénol **7b** donnent après chromatographie (éluant: dichlorométhane/acétate d'éthyle 10/0,4) 0,192 g (0,52 mmoles) d'acétals isomères *trans/cis* **9d**; liquide; rmn  $^1\text{H}$  (60 MHz):  $\delta$  7 et 6,75 (2d, 2H, aromatique, J = 2 Hz), 5,52 (d, 1H, OCHO, J = 2,9 Hz, *cis*), 5,4 (d, 1H, OCHO, J = 3,5 Hz *trans*), 4,3-3,4 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>, CHCl), 2,65-2,55 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,32 et 2,28 (2s, 2H, CH<sub>3</sub>COO), 2,4-1 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClO<sub>4</sub>: C, 55,06; H, 5,16. Trouvé: C, 55,01; H, 5,15.

#### Acétoxy-3 [diacétoxy-3',5' acétyl-2 phén oxy]-2 térahydropyranne (**9e**).

Selon le procédé décrit pour **9b**, 1,46 g (9,1 mmoles) d'alcool **8c**, 2,6 g (10 mmoles) de triphénylphosphine, 2,466 g (9,8 mmoles) de phénol **7b** et 2 g (9,6 mmoles) de DIAD donnent après chromatographie (éluant: dichlorométhane/acétate d'éthyle 10/1), 2,52 g (6,4 mmoles) d'acétal **9e** (rendement 70%); liquide visqueux, rmn  $^1\text{H}$  (60 MHz):  $\delta$  6,92 et 6,65 (2d, 2H, aromatique, J = 2 Hz), 5,55 (d, 1H, OCHO, J = 3,2 Hz, *cis*), 5,3 (d, 1H, OCHO, J = 3 Hz, *trans*), 4,9 (m, 1H, CHOAc), 3,8 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2,55 et 2,48 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,25, 2,2, 2,05 et 2 (4s, 9H, CH<sub>3</sub>COO), 2,4-1,8 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: C, 57,91; H, 5,62. Trouvé: C, 57,94; H, 5,59.

#### (Acétyl-2' diméthoxy-3'5' phén oxy)-2 térahydropyrannol-3 (**9f**).

Ce produit a été préparé selon le procédé utilisé pour **9a** à partir de 1,57 g (8 mmoles) de phénol **7c** et de 0,55 g (4 mmoles) de chlorhydrine **8a**. Le produit brut est purifié par chromatographie (éluant: hexane/acétate d'éthyle 1/1 pour le conditionnement de la colonne et 7/3 pour l'éluition), donnant 0,332 g (1,1 mmole) de produit **9f** (rendement 27%); huile rosée; rmn  $^1\text{H}$  (60 MHz):  $\delta$  6,4 et 6,15 (2d, 2H, aromatique, J = 2 Hz), 4,75 (d, 1H, OCHO, J = 6 Hz), 4,05 (d, 1H, CHOH, J = 3 Hz), 3,7 (m, 9H, CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>O, CHOH), 2,4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1,7 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: C, 60,39; H, 7,43. Trouvé: C, 60,15; H, 7,39.

#### (Acétyl-2' di-*tert*-butyldiméthylsilyloxy-3'5' phén oxy)-2 *tert*-butyldiméthylsilyloxy-3 térahydropyranne (**9g**).

Le mode opératoire utilisé pour former **9b** ne permet pas d'obtenir **9g**.

#### Acétoxy-3 [éthoxalyl-2' diméthoxy-3',5' phén oxy]-2 térahydropyranne (**9h**).

Ce produit a été préparé selon le procédé utilisé pour **9b** mais en prenant le tétrahydrofurane comme solvant. A partir de 0,114 g (7,1 mmoles) de térahydropyrannol **8c**, 0,283 g (1 mmole) de triphénylphosphine, 0,27 g (1,07 mmole) de phénol **7e** et 0,22 g (1,07 mmoles) de DIAD, on obtient après chromatographie (éluant: hexane/acétate d'éthyle; gradient d'éluition de 5 à 20% en acétate d'éthyle par fraction de 200 ml enrichie de 5% en acétate d'éthyle), 0,098 g (2,5 mmoles) de **9h** (rendement 35%); liquide; rmn  $^1\text{H}$  (60 MHz):  $\delta$  6,4 et 6,16 (2d, 2H, aromatique, J = 2 Hz), 5,66 (d, 1H, OCHO, J = 3 Hz, *cis*), 5,47 (m, 1H, OCHO *trans*), 5,27-4,57 (m, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>), 4,33 (q, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4,07-3,33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3,8 et 3,77 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,1 et 2,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2,33-1,5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,33 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>: C, 57,66; H, 6,10. Trouvé: C, 57,40; H, 6,11.

#### Acétoxy-3 [diméthoxy-3',5' phén oxy]-2 térahydropyranne (**9i**).

Selon le procédé utilisé pour **9h**, 0,160 g (1 mmole) d'alcool **8c**, 0,398 g (1,5 mmoles) de triphénylphosphine, 0,231 g (1,5 mmoles) de diméthoxyphénol **7f** et 0,308 g (1,5 mmoles) de DIAD donnent après chromatographie (éluant: hexane/acétate d'éthyle 6/4), 0,099 g (0,33 mmole) d'acétal **9i** (rendement 33%); liquide;  $\text{rmn}^1\text{H}$  (60 MHz):  $\delta$  6,3-5,9 (m, 3H, aromatique), 5,45 (d, 1H, OCHO,  $J = 3$  Hz *cis*), 5,2 (d, 1H, OCHO,  $J = 2,6$  Hz *trans*), 4,8 (m, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>), 3,6 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,4 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2 et 2,05 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2,1-1,5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

*Anal.* calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>: C, 60,80; H, 6,2. Trouvé: C, 60,62; H, 6,18.

#### Acknowledgement.

One of us (RMS) expresses his gratitude to the Brazilian National Research Council (CNPq) for financial assistance.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] E. V. Brandt, D. Ferreira et D. G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1879 (1981).
- [2] C. Bernasconi, L. Cottier, G. Descotes, J. P. Praly, G. Remy, M. F. Grenier et F. Metras, *Carbohydr. Res.*, **115**, 105 (1983).
- [3] O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981).
- [4] N. Mujashita, A. Yoshikoshi et P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, **42**, 3772 (1977).
- [5] Y. Marizawa, I. Mori, T. Hiyama et H. Nozaki, *Synthesis*, 899 (1981).
- [6] G. A. Olah, A. Husain et B. P. Singh, *Synthesis*, 892 (1983) et 703

(1985).

- [7] S. Hoger, P. Laszlo, M. Orlovic et E. Polla, *Synthesis*, 655 (1986).
- [8] G. Bakassian, F. Chizat, D. Sinou et G. Descotes, *Bull. Soc. Chim. France*, **621** (1969).
- [9] S. Bittner et Y. Assaf, *Chem. Ind. (London)*, 281 (1975).
- [10] M. S. Manhas, W. H. Hoffman, B. Lai et A. K. Bosc, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 461 (1975).
- [11] G. Grynkiewicz, *Carbohydr. Res.*, **53**, C11 (1977).
- [12] K. R. Hargreaves, A. Mc Gookin et A. Robertson, *J. Appl. Chem.*, **273** (1958).
- [13] R. Aguilera et G. Descotes, *Bull. Soc. Chim. France*, **33**, 3318 et 3323 (1966).
- [14] J. Fiandor, M. T. Garcia-Lopez, F. G. De Las Heras, P. P. Mendez-Castrillon, *Synthesis*, 1121 (1985).
- [15] W. C. Still, M. Kann et A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **23**, 2923 (1978).
- [16] W. J. Dale et H. E. Hennis, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3645 (1958).
- [17] S. A. Barker, J. S. Brimacombe, A. B. Foster, D. H. Whiffen et G. Zweifel, *Tetrahedron*, **7**, 10 (1959).

#### English Summary.

Tetrahydropyranylation of methoxyphenols by acidic catalysis gives a mixture of *C*- and/or *O*-tetrahydropyranylated derivatives. It appears that the electron-donating group and the acidic strength of the catalyst play an important influence in directing such reactions. The synthesis of aryl tetrahydropyranyl ethers **9** has been developed involving the Mitsunobu reaction between substituted 2-carbonyl phenols and tetrahydropyranol derivatives.