

C. Bernasconi, L. Cottier, G. Descotes*
M. F. Grenier et F. Metras***Laboratoire de Chimie Organique II, ERA CNRS 689, ESCIL,
Université Claude Bernard Lyon I, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918,
69621 Villeurbanne, France

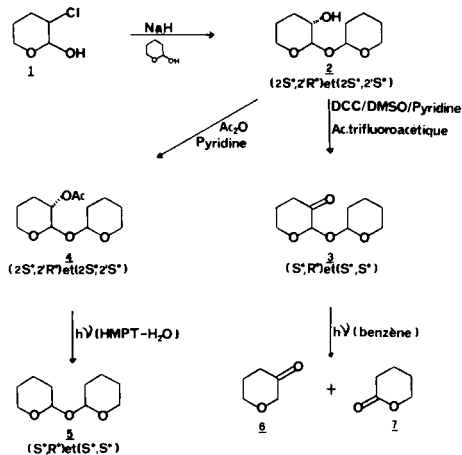
**Laboratoire de Chimie Organique Physique I. U. R. S., Avenue Philippon, 64000 Pau, France

Reçu le 25 Février 1979

Les [α -tétrahydropyranyloxy]-2 tétrahydropyrones-3 (**3**) se photolysent en tétrahydropyrone-3 (**6**) et δ -valérolactone (**7**) avec des vitesses différentes selon leurs structures (S^* , R^*) ou (S^* , S^*) déterminées par rmn et filiation chimique avec les [α -tétrahydropyranyloxy]-2 tétrahydropyrannes (**5**) (S^* , R^*) et (S^* , S^*).

J. Heterocyclic Chem., 17, 45 (1980).

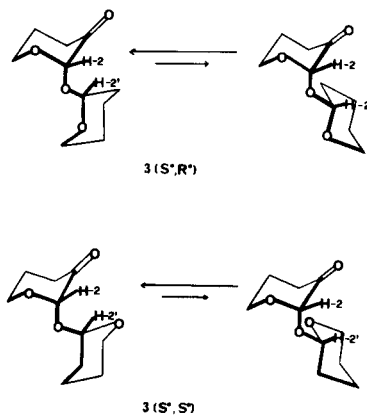
Les alcoxy-2 tétrahydropyrones-3 qui présentent un effet anomère intense se photolysent difficilement à température ordinaire en tétrahydropyrone-3. La désalcoxylation photochimique accrue à température élevée, peut s'interpréter par des effets conformationnels défavorables à la réaction de Norrish II à température ambiante (1).



Il était possible d'envisager un comportement semblable des [α -tétrahydropyranyloxy]-2 tétrahydropyrones-3 (**3**), les diastéréoisomères (S^* , R^*) et (S^* , S^*) pouvant, en outre, présenter une photostabilité différente. La synthèse, l'analyse structurale et la photolyse de tels composés constituent l'objet de cet article.

L'emploi du chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne (**1**) comme agent d'alcoxylation du cycle tétrahydropyrannique a fait l'objet de nombreuses applications en synthèse (2,3). Par action de ce réactif sur le tétrahydropyrannol-2, nous avons préparé les alcools **2** ($2S^*$, $2'R^*$) et ($2S^*$, $2'S^*$) de configuration *trans* ($J_{H_1-H_2} = 6$ Hz); leur oxydation avec le réactif de Pfitzner et Moffat (4)

conduit aux [α -tétrahydropyranyloxy]-2 tétrahydropyrones-3 (**3**) (S^* , R^*) et (S^* , S^*). La désacétylation selon le procédé de Pete et coll. (5) des acétates **4** ($2S^*$, $2'R^*$) et ($2S^*$, $2'S^*$) permet d'obtenir les [α -tétrahydropyranyloxy]-2 tétrahydropyrannes (**5**) (S^* , R^*) et (S^* , S^*).



L'attribution des configurations (S^* , R^*) et (S^* , S^*) aux composés **3** est réalisée par corrélation avec les dérivés **5** (S^* , R^*) et (S^* , S^*). En effet, l'étude de rmn protonique de **5** permet de différencier dans un solvant chiral [$L(-)$ α -méthylbenzylamine] le composé **5** (S^* , R^*) du dérivé **5** (S^* , S^*). Pour les deux protons acétaliques H-2 et H-2', aucune perturbation n'est observée pour **5** (S^* , R^*) ($\Delta\delta_{H-2} \cong \Delta\delta_{H-2'} \cong 0,02$ ppm) alors qu'un fort blindage apparaît pour le diastéréoisomère **5** (S^* , S^*) ($\Delta\delta_{H-2} \cong \Delta\delta_{H-2'} \cong 0,55$ ppm), perturbation mesurée par rapport aux valeurs de δ dans le tétrachlorure de carbone.

En outre, dans le cas de **5** (S^* , S^*), on note une modification de la structure hyperfine du signal des protons H-2 H-2' (passage d'un triplet à un quadruplet. Cf. partie expérimentale), ce qui démontre une légère différence d'effet du solvant chiral sur les déplacements chimiques des protons H-2 H-2' pour les deux inverses optiques en

Tableau I

rmn ^1H (250 MHz-deutériochloroforme): déplacements chimiques par rapport au tétraméthylsilane des [α -tétrahydropyranyloxy-2] tétrahydropyrones-3 (**3**) (S^* , R^*) et (S^* , S^*)

Composés	H-2 _{eq}	H-4 _{eq}	H-4 _{ax}	Déplacements chimiques					
				H-6 _{eq}	H-6 _{ax}	H-2' _{eq}	H-6' _{eq}	H-6' _{ax}	
Méthyl-2 tétrahydropyrone-3 8		2,60	2,46	4,08	3,78				
Tétrahydropyranne						$\delta \text{H-6}'_{\text{eq}} - \delta \text{H-6}'_{\text{ax}} = + 0,53$			
Composé 3 (S^* , R^*)	4,93	2,46	2,81	3,70	4,10	5,05	3,56	3,78	
Composé 3 (S^* , S^*)	4,94	2,42	2,76	3,74	4,26	4,94	3,56	3,94	

Tableau II

rmn ^{13}C (15,08 MHz-deutériochloroforme): déplacements chimiques par rapport au tétraméthylsilane des [α -tétrahydropyranyloxy-2] tétrahydropyrones-3 (**3**) (S^* , R^*) et (S^* , S^*)

Composés	Déplacements chimiques			
	C-4	C-6	C-4'	C-6'
Tétrahydropyrone-3 6	37,58	66,11		
Tétrahydropyranne			25,1	69,70
Composé 3 (S^* , R^*)	35,90	59,70	22,40	61,6
Effets γ	(-1,68)	(-6,41)	(-2,70)	(-8,10)
Composés 3 (S^* , S^*)	35,80	59,90	19,2	63,6
Effets γ	(-1,78)	(-6,21)	(-5,9)	(-6,10)

présence (6). D'ailleurs, Burlingame et Pirkle (7) signalent un résultat comparable pour le phénylisopropylcarbinol.

Les données des tableaux I et II permettent d'affirmer que les substituants tétrahydropyranyloxy et tétrahydropyronyloxy ont tous deux une très forte préférence conformationnelle axiale. Compte tenu des conclusions de travaux antérieurs sur les alcoxy-2 tétrahydropyrones-3 (1) et alcoxy-2 tétrahydropyrannes (10) nous retiendrons pour les deux stéréoisomères **3** les représentations suivantes:

La photodégradation comparée des diastéréoisomères **3** (S^* , R^*) et (S^* , S^*) est différenciée (Tableau III).

L'examen de ce tableau indique: (1) une dégradation

plus rapide de **3** (S^* , R^*) quelle que soit la température de photolyse; (2) un effet de température marqué pour les rendements faibles en **6** et devenant très important pour les rendements en lactone **7** qui sont comparables à ceux précédemment obtenus avec les γ -cétoalcoxy-2 tétrahydropyrannes (11); (3) une isomérisation notable et préférentielle de **3** (S^* , R^*) en **3** (S^* , S^*) avec une influence faible de la température sur le taux d'isomérisation.

Ainsi, le diastéréoisomère (S^* , S^*) **3** paraît photochimiquement plus stable et permet d'envisager des photodégradations stéréosélectives sur les ulosides dérivés de disaccharides tels que le tréhalose. Néanmoins, la conformation uniquement axiale du substituant tétrahydropyranyloxy limite les taux de photolyse et provoque des réactions secondaires inévitables.

PARTIE EXPERIMENTALE

Synthèses.

Chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyrannes (1).

Ce composé a été obtenu par addition de l'acide hypochloreux sur le dihydropyranne selon (3a).

[α -Tétrahydropyranyloxy]-2 tétrahydropyrannols-3 (**2**) ($2S^*$, $2'R^*$) et ($2S^*$, $2'S^*$).

A une suspension d'hydrure de sodium (2,4 g) dans l'éther

Tableau III

Photodégradations des [α -tétrahydropyranyloxy]-2 tétrahydropyrones-3 **3** (S^* , R^*) et (S^* , S^*) dans le benzène

3 (a)	Temps d'irradiation (heures)	Taux de conversion de 3 (%)		Rendement (b) (%) en 6		Rendement (b) (%) en 7		Autres produits	Rendement (b) (%)	
		à 25°C	à 80°C	à 25°C	à 80°C	à 25°C	à 80°C		à 25°C	à 80°C
(S^* , R^*)	1.5 heures	93	93	trace	9	27	45	3 (S^* , S^*)	14	14
(S^* , S^*)	1.5 heures	85	58	1	16	52	82	3 (S^* , R^*)	6	5

(a) Concentration 5.10^{-2} mole $^{-1}$; 2 cm 3 irradiés. (b) Rendements calculés par rapport à **3** (S^* , R^*) ou (S^* , S^*) disparu.

anhydre (100 cm³) refroidie à 0° est ajouté le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne (**1**) (13,6 g) dissous dans 50 cm³ d'éther anhydre. Après cette addition (1 heure), on laisse sous agitation revenir à température ambiante. L'époxyde intermédiaire formé n'est pas isolé (**2**). On ajoute ensuite pendant une demi-heure le tétrahydropyrannol-2 (10,2 g) dans 50 cm³ d'éther anhydre. Le mélange, abandonné 24 heures, est filtré, lavé, séché pour conduire après évaporation du solvant à 11,2 g de produit brut. Les diastéréoisomères **2** (2S*, 2'R*) et (2S*, 2'S*) sont séparés après deux chromatographies successives sur colonne de silice (hexane/acétate d'éthyle/méthanol, 48/48/4 vol. puis acétate d'éthyle/dichlorométhane - 50/50 vol.).

On obtient selon l'ordre d'éluion:

[α -Tétrahydropyrannyloxy]-2 tétrahydropyrannol-3 (**2**) (2S*, 2'R*).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 7% (1,4 g) sous forme de liquide visqueux; ir: 3410 cm⁻¹; rmn (benzène deutérié) δ ppm: 1,1 à 2,0 (multiplet, 10H, CH₂ cycles) 2,3 (singulet, 1H, OH), 3,1 à 4,0 (multiplet, 5H, CH₂-O et CH-O), 4,78 (doublet, J = 5,5 Hz, 1H, O-CH-O cycle du tétrahydropyrannol-3) 5,08 (triplet, J = 3 Hz, 1H, O-CH-O du cycle tétrahydropyranne).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₈O₄: C, 59,38; H, 8,97. Trouvé: C, 59,45; H, 8,96.

[α -Tétrahydropyrannyloxy]-2 tétrahydropyrannol-3 (**2**) (2S*, 2'S*).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 7% (1,4 g) sous forme de solide, F = 52° (hexane); ir: 344 cm⁻¹; le reste du spectre ir est identique au spectre de l'isomère **2** (2S*, 2'R*); rmn (benzène deutérié) δ ppm: 1,2 à 1,8 (multiplet, 10H, CH₂ cycles) 2,7 (singulet, 1H, OH), 3,1 à 4,1 (multiplet, 5H, CH₂-O et CH-O), 4,58 (doublet, J = 6 Hz, 1H, O-CH-O cycle du tétrahydropyrannol-3), 4,95 (triplet, J = 3,5 Hz, 1H, O-CH-O cycle du tétrahydropyranne).

[α -Tétrahydropyrannyloxy]-2 tétrahydropyrones-3 (**3**) (S*, R*) et (S*, S*).

Les isomères **2** (2S*, 2'R*) et (2S*, 2'S*) sont ensuite oxydés séparément selon (4). Ainsi **2** (2S*, 2'R*) (200 mg) est dissous dans le benzène (2,5 cm³) et du diméthyl sulfoxyde anhydre (2,5 cm³) est ajouté. Après refroidissement du milieu à 0°, le dicyclohexylcarbodi-imide (560 mg), la pyridine (0,08 cm³) et l'acide trifluoroacétique (0,04 cm³) sont successivement ajoutés sous agitation. Après 20 heures, on ajoute 20 cm³ d'acétate d'éthyle puis filtre le précipité de dicyclohexylurée; le filtrat est lavé, séché, le solvant est évaporé, et le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: benzène/éther 50/50 vol. ou éthyle acétate/dichlorométhane 50/50 vol.) pour conduire à 95 mg d' [α -tétrahydropyrannyloxy]-2 tétrahydropyrone-3 (**3**) (S*, R*), rendement 47%, liquide visqueux; ir: 1750 cm⁻¹; uv (éthanol -10² mol. l⁻¹); λ max nm: 302 (ϵ : 28); rmn (benzène deutérié) δ ppm: 1,1 à 1,9 (multiplet, 8H, CH₂ cycles), 2,27 (multiplet, 2H, CH₂-C=O), 3,1 à 4,1 (multiplet, 4H, CH₂-O), 5,15 (triplet, J = 3 Hz, 1H, O-CH-O cycle du tétrahydropyranne), 5,32 (singulet, 1H, O-CH-O cycle de la tétrahydropyrone-3).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₆O₄: C, 59,98; H, 8,05. Trouvé: C, 59,90; H, 8,11.

[α -Tétrahydropyrannyloxy]-2 tétrahydropyrone-3 (**3**) (S*, S*).

Ce composé a été obtenu de la même façon à partir de l' [α -tétrahydropyrannyloxy]-2] tétrahydropyrannol-3 (**2**) (2S*, 2'S*); rendement 37%, liquide visqueux; ir: 1745 cm⁻¹; uv (éthanol -10² mol. l⁻¹); λ max nm: 290 (ϵ : 40); rmn (benzène deutérié)

δ ppm: 1,1 à 1,8 (multiplet, 8H, CH₂ cycles), 2,25 (multiplet, 2H, CH₂-C=O), 3,2 à 4,2 (multiplet, 4H, CH₂-O), 4,80 (triplet, J = 3 Hz, 1H, O-CH-O cycle du tétrahydropyranne), 5,09 (singulet, 1H, O-CH-O cycle de la tétrahydropyrone-3).

Acétoxy-3 [α -tétrahydropyrannyloxy]-2 tétrahydropyranes (**4**) (2S*, 2'R*) et (2S*, 2'S*).

Les [α -tétrahydropyrannyloxy]-2 tétrahydropyrannols-3 (**2**) (2S*, 2'R*) et (2S*, 2'S*) sont traités séparément par l'anhydride acétique dans la pyridine selon (12).

Isomère **4** (2S*, 2'R*).

Ce composé avait rmn (benzène deutérie): δ ppm 1,1 à 1,9 (multiplet, 10H, CH₂ cycles), 1,71 (singulet, 3H, CH₃-COO), 3,1 à 4,0 (multiplet, 4H, CH₂-O), 4,7 à 5,3 (multiplet, 3H, O-CH-O et CH-O-C=O); ir: 1740 cm⁻¹.

Isomère **4** (2S*, 2'S*).

Ce composé avait rmn (benzène deutérie): δ ppm 1,1 à 1,9 (multiplet, 10H, CH₂ cycles), 1,72 (singulet, 3H, CH₃-COO), 3,2 à 4,2 (multiplet, 4H, CH₂-O), 4,7 à 5,0 (multiplet, 3H, O-CH-O et CH-O-C=O); ir: 1740 cm⁻¹.

[α -Tétrahydropyrannyloxy]-2 tétrahydropyranes (**5**) (S*, R*) et (S*, S*).

Les acétates **4** (2S*, 2'R*) et (2S*, 2'S*) sont photolysés séparément dans un mélange d'hexaméthylphosphotriamide et d'eau (5% d'eau) selon (5) et conduisent aux composés **5** (S*, R*) et **5** (S*, S*) respectivement avec un rendement d'environ 40%.

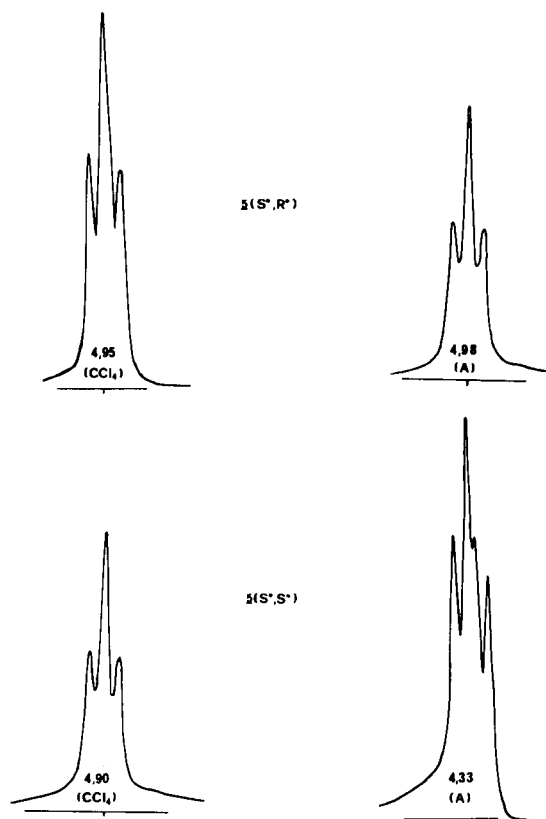


Figure 1. Déplacements chimiques (δ ppm) des isomères **5** (S*, R*) et (S*, S*) pour les protons H-2 et H-2' dans le tétrachlorure de carbone et dans la L(-)- α -méthylbenzylamine (A).

Ces composés **5** sont également synthétisés par addition en milieu acide du tétrahydropyrannol-2 sur le dihydropyranne. Les composés **5**(S*, R*) et **5**(S*, S*) sont alors séparés par chromatographie sur colonne de silice du mélange obtenu (éluant: hexane/éthyle acétate 75/25 vol.).

Tétrahydropyrone-3 (**6**) et méthyl-2 tétrahydropyrone-3 (**8**).

Synthétisées selon (13) par hydroboration du dihydropyranne ou du méthyl-6 dihydro-3,4- α -pyranne et oxydation des alcools obtenus (tétrahydropyrannol-3 et méthyl-2 tétrahydropyrannol-3) par le réactif de Jones.

Etude en rnm de ^1H à 250 MHz et de ^{13}C à 15,08 MHz.

Les spectres protoniques (solvants: deutériochloroforme, tétrachlorure de carbone, α -méthylbenzyl amine chirale) ont été enregistrés sur un spectromètre Cameca 250 MHz et simulés par calcul électronique à l'aide d'un programme type Lagoon III. La figure 1 représente les raies des noyaux H-2 et H-2' pour les isomères **5** (S*, R*) et (S*, S*) en solution mole à mole respectivement dans le tétrachlorure de carbone et dans la L(-)- α -méthylbenzylamine. On note d'une part une très forte perturbation des déplacements chimiques ($\Delta\delta$) entre les deux diastéréoisomères, d'autre part pour le dérivé (S*, S*) une légère différenciation de ces mêmes déplacements chimiques entre les deux inverses optiques dans le solvant chiral (passage d'un triplet à un quadruplet en structure hyperfine).

Les spectres ^{13}C (solvant deutériochloroforme) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker WP 60 fonctionnant à 15,08 MHz par transformées de Fourier. La méthode "off resonance decoupling" a été utilisée pour distinguer les atomes de carbone suivant leur classe (primaire, secondaire. . .).

Al'intérieur d'une même classe, les carbones ont été différenciés: (1) soit par découplage sélectif; (2) soit par enregistrements successifs de spectres "off resonance" afin d'obtenir une relation entre les déplacements chimiques des noyaux ^{13}C et ^1H .

Photodégradations.

Les irradiations ont été réalisées selon la méthode précédemment décrite (1,11) en solution dans le benzène sec (concentration 5.10^{-2} mol. l^{-1}) avec une lampe Hanovia de 450 Watts dans des tubes en quartz de diamètre intérieur égal à 1 cm et placés à 5 cm de la lampe. Pour obtenir une température égale à 80° environ, les tubes, munis d'un réfrigérant, sont chauffés par une plaque chauffante et le benzène, porté à ébullition à reflux, fixe la température. Le volume irradié est de 2 cm^3 .

L'évolution des photodégradations est suivie par cpv (degs

20% colonne de 4m, $1/8''$, 180° et 120°) et les pourcentages des produits formés sont obtenus par comparaison avec des solutions étalons de produits purs.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) C. Bernasconi, L. Cottier, G. Descotes, M. F. Grenier et F. Metras, *Nouv. J. Chim.*, **2**, 79 (1978).
- (2) C. Wakselman et L. Wartski, *Bull. Soc. Chim. France*, 2242 (1967).
- (3a) R. Aguilera et G. Descotes, *ibid.*, 3318 (1966); (b) G. Bakassian, F. Chizat, D. Sinou et G. Descotes, *ibid.*, 621 (1969); (c) C. Costerousse, J. Buendia, E. Toromanoff et J. Martel, *ibid.*, II, 355 (1978).
- (4) K. E. Pfitzner et J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5670 (1965).
- (5) J. P. Pete, C. Portella, C. Monneret, J. C. Florent et Q. Khuong-Huu, *Synthesis*, 774 (1977).
- (6) Nous remercions les Docteurs H. Booth (Université de Nottingham) et F. Ridell (Université de Stirling) pour leurs suggestions à propos de l'utilisation de solvants chiraux. Sur l'emploi des solvants chiraux dans l'attribution de structure de diastéréoisomères, se reporter aux références (7,8,9).
- (7) T. G. Burlingame et W. H. Pirkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4294 (1966).
- (8) W. H. Pirkle et T. G. Burlingame, *Tetrahedron Letters*, 4039 (1967).
- (9) A. Mannschreck, *Nachr. Chem. Tech.*, **23**, 295 (1975).
- (10) G. Descotes, D. Sinou et J. C. Martin, *Bull. Soc. Chim. France*, 3730 (1970).
- (11) C. Bernasconi, L. Cottier et G. Descotes, *ibid.*, 101 et 107 (1977).
- (12) M. L. Wolfrom et A. Thompson, "Methods in Carbohydrate Chemistry", Vol. II, Academic Press, New York, N. Y., 1963, pp. 211-215.
- (13) J. Gore et F. Guigues, *Bull. Soc. Chim. France*, 3521 (1970).

English Summary.

The photochemical irradiation of the 2-[α -tetrahydropyranyloxy]-3-tetrahydropyrone (**3**) gives the 3-tetrahydropyrone (**6**) and the δ -valerolactone (**7**). The structures (S*, R*) or (S*, S*) which were determined by nmr and by comparison with the 2-[α -tetrahydropyranyloxy]-2-tetrahydropyrone (**5**) (S*, R*) and (S*, S*) influence the rate of the photolysis.