

CYCLODESHYDRATION D'ALCOOL-PHENOLS INDUITE PAR L'H.M.P.A. NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX DIHYDROBENZOFURANNES ET DIHYDROBENZOPYRANNES¹

C. GERVAIS,² D. ANKER,* G. CARRET et H. PACHECO

Service de Chimie biologique, Bât 406, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 20 Avenue Albert Einstein 69621, Villeurbanne Cedex, France

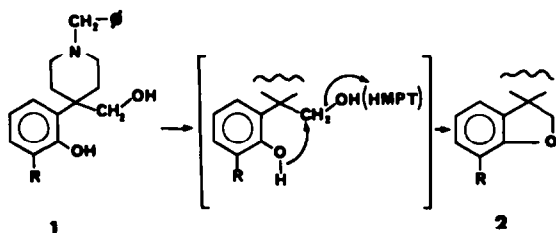
(Received in France 22 February 1978)

Abstract—Substituted benzodihydrofurans and benzodihydropyrans **2** were obtained by heating alcohol-phenols **1** in HMPA. New cyclic alkyl phenyl dimethylaminophosphoramidates **3** were also isolated. Their thermolysis was studied. This and other considerations show that bis(dimethylamino)phenol alkyl phosphorodiamidate **4** and by-product **3** are intermediates of an alternative two or threestep reaction pathway. This mechanistic study gave indications on choice of best experimental conditions for this new cyclodehydration method.

Certains solvants aprotiques polaires ont été utilisés comme agents déshydratants. Ainsi le diméthylsulfoxyde, vers 160°, déshydrate les alcools en alcènes³ et les diols en éthers cycliques.⁴ La déshydratation des alcools dans l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPA) a lieu à température plus élevée (environ 230°); il se forme des alcènes⁵ et des éthers,⁶ mais aussi des phosphoramidates d'alkyle⁶ ou des alkyl-diméthylamines.⁷ D'après ces travaux, le mécanisme de formation des dérivés éthyléniques à partir des alcools serait, suivant la structure des alcools, de type E1 ou E2.

Nous cherchions une méthode pour cycliser avec de bons rendements les alcool-phénols **1a** et **1b** (Schéma 1). Les techniques de déshydratation habituelles⁸ s'avéraient inefficaces ou ne donnaient que des rendements médiocres. Contrairement aux diols 1-4 ces alcool-phénols ne sont pas déshydratés par chauffage prolongé à reflux dans le DMSO.

On pouvait envisager une cyclisation dont le principe (Schéma 1) serait inspiré de celui proposé par Monson pour expliquer la déshydratation des alcools.³



a: R = H b: R = OCH₃

Schéma 1.

Les bons résultats obtenus pour la cyclisation des produits **1a** et **1b** (Tableau 1) nous ont conduits à rechercher le champ d'application de cette méthode en testant divers alcool-phénols; nous avons alors été amenés à étudier les divers aspects du mécanisme de la réaction, ce qui nous a permis de définir les meilleures conditions de cyclodéshydratation tant du point de vue du rendement que de celui de la commodité.

RESULTATS PRELIMINAIRES

Nos essais ont été effectués avec les alcool-phénols **1** dont la structure est décrite sur le Tableau 1. Certains d'entr'eux sont des composés nouveaux, ils sont obtenus en réduisant les lactones correspondantes par l'alumohydrure de lithium (cf Partie Expérimentale).

LHMPA déshydrate effectivement ces alcool-phénols alors qu'ils ne sont pas déshydratés par chauffage à 230° sans solvant. La réaction se déclenche à une température minimale de 180°; simultanément le mélange réactionnel libère de la diméthylamine. Les conditions opératoires et les résultats obtenus sont rassemblés sur le Tableau 1.

On observe que les rendements en éthers cycliques autres que **2a** et **2b** sont parfois médiocres et que le composé **1e** conduit à deux éthers isomères **2e** et **2e'** (Schéma 2).

De plus, lorsque le carbone siège de la substitution est de type néopentyle (**1e**, **1f**) on isole un produit supplémentaire qui a pu être purifié par chromatographie sur colonne de silice: il s'agit du phosphoramidate cyclique **3e** ou **3f** (Schéma 3). La structure de ces dérivés a été confirmée par leurs caractéristiques spectroscopiques et par synthèse selon Eto.² Par contre, l'analogue **3d**, synthétisé de la même façon, n'a pu être identifié par CCM que fugitivement lors du chauffage de **1d** dans l'HMPA. Des phosphoramidates cycliques ont déjà été isolés lors de chauffage de dérivés hydroxylés dans l'HMPA.¹⁰

Etude du mécanisme de la réaction

Pour l'étude de ce mécanisme nous nous sommes limités aux composés **1d**, **1e** et **1f** pour plusieurs raisons: dans le composé **1d**, le carbone siège de la substitution n'est pas encombré alors qu'il est du type néopentyle dans les composés **1e** et **1f**; en contrepartie, avec les dérivés **1e** et **1f** on ne risque pas une compétition entre substitution et élimination. En outre, le produit **1e** pos-

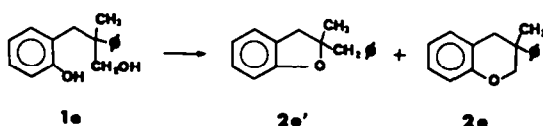


Schéma 2.

Tableau 1. Cyclodéshydratation des alcool-phénols 1 par chauffage en solution dans l'HMPA

n°	ALCOOL-PHENOL			DUREE	TEMPERATURE	% rdt en 2 (x)	METHODE DE PURIFICATION
	A	R ₂	R ₁				
1a	N-benzyl-pipéridylidène -h	H	OCH ₃	8h	190°	83	chromato. silice
1b	id.	H	H	id.	id.	83	id.
1c	H (C ₆ H ₅ CH ₂)C<	H	H	72h (1)	230° (m)	42	distil.
1d	H ₂ C<	H	H	id.	id.	27	id.
1e	CH ₂ -(C ₆ H ₅)(CH ₃)C<	H	H	id.	id.	6+6 (n)	id.
1f	(CH ₃) ₂ C<	H	H	id.	id.	43	id.
1g	CH ₂ -CH ₂ <	H	H	id.	id.	24	id.

*Rendements après purification (moins de 1% d'impureté en CGL).

(1): Le rendement augmente de moins de 2% en 24 h au delà de 48 h.

(m): Une température inférieure diminue un peu les rendements.

(n): On isole deux isomères 2e et 2e' (cf Schéma 2).

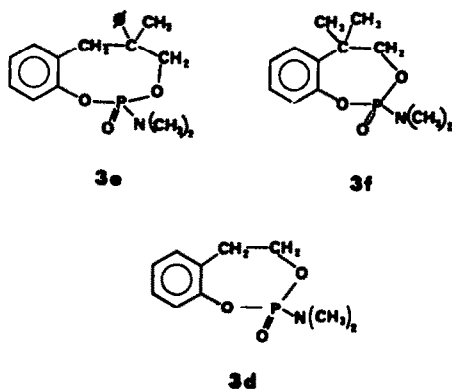


Schéma 3.

sède un groupe phényle susceptible de migrer aisément et donc de mettre en évidence le passage éventuel par un carbocation.

Supposant que les dérivés 3 pouvaient être les intermédiaires de la réaction, nous avons chauffé le phosphoramidate cyclique 3f dans l'HMPA. Il conduit bien au diméthyl-3,3 dihydro-2,3 benzofuranne 2f mais la vitesse

d'apparition de l'éther cyclique est alors beaucoup plus faible qu'à partir de l'alcool-phénol correspondant 1f (Fig. 1).

Cette étude cinétique indique clairement que si la décroissance du dérivé 3f (courbe B) peut expliquer l'augmentation lente du rendement enregistrée en fin de réaction (deuxième partie de la courbe A), la majeure partie du produit 2f formé dans les premières heures est issue d'une réaction concurrente plus rapide, ce que reflète le premier partie de la courbe A.

Cette dualité de la réaction est encore plus marquée dans le cas particulier de la cyclodéshydratation de l'alcool-phénol 1e puisque la composition du mélange des éthers cycliques 2e et 2e' varie au cours de la réaction. La proportion d'éther résultant de la transposition (2e') faible au début, augmente en fin de réaction pour tendre vers celle obtenue par chauffage du cyclophosphoramidate 3e dans les mêmes conditions (Tableau 2).

La structure des éthers cycliques obtenus dans cette réaction conduit à penser que la première phase (2e majoritaire) est une réaction SN₂, tandis que le deuxième (2e' majoritaire) est une réaction SN₁, accompagnée de la migration du phényle, à partir du phosphoramidate cyclique 3e. La formation d'un carbocation dans ces conditions est en accord avec les travaux de Lomas *et*

Tableau 2. Evolution au cours de la réaction de la proportion de l'isomère 2e' dans le mélange d'éthers cycliques isomères

Composé	Temp.	Solvant	2e' % dans (2e + 2e')		Rendement % (2e + 2e')	
			6h	24h	6h	24h
1e	190°	HMPA	16	45	1,3	5,1
2e	190°	HMPA	-	73	0	1,0

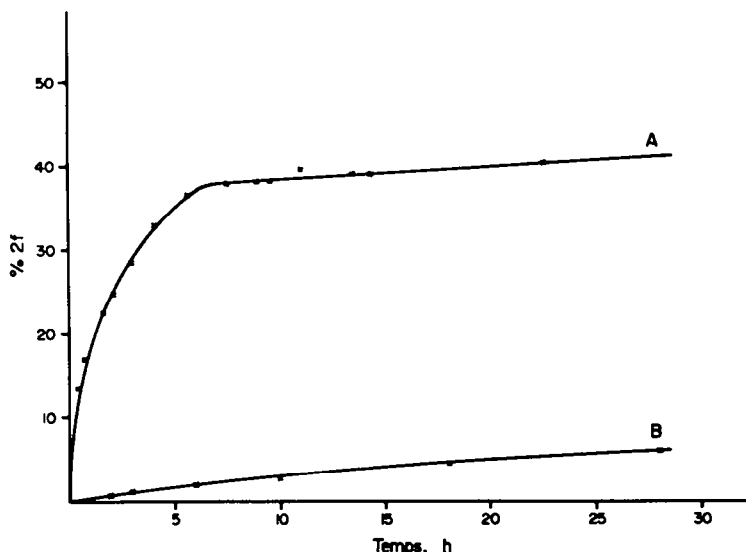


Fig. 1. Cinétique de formation du diméthyl-3,3 dihydro-2,3 benzofuranne dans l'HMPA à 230°. A, à partir de l'alcool-phénol 1f; B, à partir du phosphoramidate cyclique 3f.

al.¹¹ bien que ces auteurs n'aient pas identifié d'intermédiaires.

Les alcools étant phosphorylés beaucoup plus facilement que les phénols,¹² il est vraisemblable que les dérivés 3 proviennent de la cyclisation d'un autre intermédiaire tel que le produit 4 également susceptible de conduire directement aux éthers 2.

Le mécanisme probable de la réaction est donc celui figurant sur le Schéma 4.

Afin de vérifier cette proposition de mécanisme nous avons comparé les cinétiques de décomposition, d'un alcool-phénol et de chacun des deux intermédiaires supposés (3 et 4), par dosage de l'éther 2 formé et de la diméthylamine libérée.

La première cinétique (Fig. 2) permet d'apprécier la contribution des intermédiaires supposés à la production du produit final dans chaque phase de la réaction. La deuxième cinétique (Fig. 3) sert d'indicateur de phosphorylation puisqu'une molécule de diméthylamine est libérée à chaque fois qu'une liaison O-P est formée.

Les essais ont été effectués sur les composés 1d, 3d et 4d pour lesquels le carbone siège de la réaction n'est pas encombré.

Les courbes de la Fig. 3 montrent, en accord avec le mécanisme proposé que l'alcool-phénol 1d libère un équivalent de diméthylamine de plus que l'intermédiaire probable 4d quand il est chauffé dans l'HMPA. Le

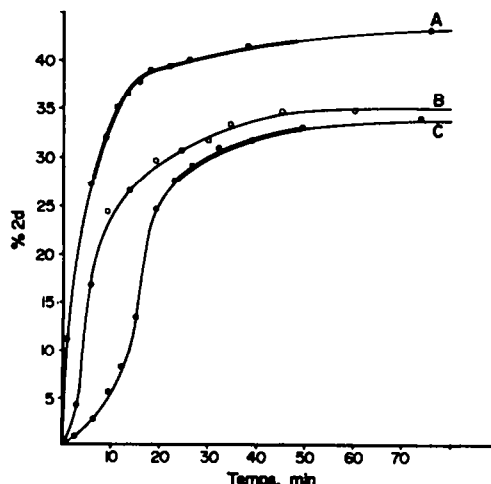


Fig. 2. Pourcentage de l'éther 2d formé au cours du temps par chauffage dans l'HMPA à 230°. A, à partir du composé 4d; B, à partir du composé 3d; C, à partir du composé 1d. Les parties renforcées des courbes A et C correspondent aux périodes durant lesquelles l'intermédiaire 3d peut être détecté par CCM dans le mélange réactionnel.

produit 4d n'a pu être identifié lors du chauffage de l'alcool-phénol 1d dans l'HMPA: il se décompose vraisemblablement trop rapidement (Fig. 2, courbe A); le phosphoramidate 3d, dont la décomposition est un peu plus lente (Fig. 2, courbe B), peut être détecté par CCM dans le milieu réactionnel durant quelques minutes, aussi bien lors du chauffage de 1d que de 4d (Fig. 2: partie renforcée des courbes A et C).

Il faut cependant noter qu'il n'est détectable (Fig. 2: courbe C) que lorsque le rendement en éther cyclique atteint 25% environ; ceci confirme l'intervention d'un autre intermédiaire, au moins dans le premier temps de la réaction.

La différence des cinétiques de formation des éthers cycliques 2d et 2f à partir des alcool-phénols 1d (Fig. 2, courbe C) et 1f (Fig. 1, courbe A) indique bien que la substitution en α du carbone siège de la réaction ralentit

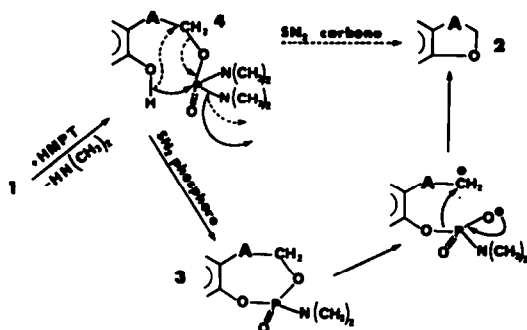


Schéma 4.

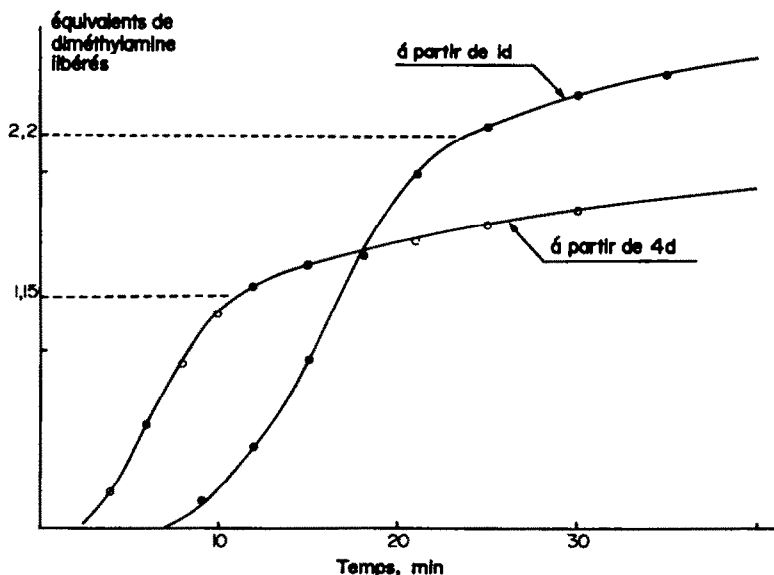


Fig. 3. Nombre d'équivalents de diméthylamine formés au cours du temps par chauffage à 230° dans l'HMPA. A, à partir de l'alcool-phénol 1d; B, à partir de l'intermédiaire 4d.

celle-ci, comme c'est la règle pour une réaction S_N2 . Bien qu'on ne puisse pas déterminer le rapport des vitesses des deux réactions S_N2 concurrentes à partir de l'intermédiaire 4d ("S_N2 phosphore" et "S_N2 carbone", Schéma 4), il est vraisemblable que la réaction "S_N2 phosphore" est plus importante dans le cas des composés substitués 4e et 4f.

Le passage par l'intermédiaire 4 est également confirmé par l'étude faite sur le composé 4e synthétisé par ailleurs et qui, chauffé dans l'HMPA, conduit à une cinétique d'apparition des isomères 2e et 2e' identique à celle observée en partant de l'alcool-phénol 1e.

La cyclodéshydratation des alcool-phénols 1a and 1b se différencie de celle des autres produits analogues 1e et 1f: les conditions opératoires figurant sur le Tableau 1 indiquent que la réaction est bien plus aisée; de plus, aucun des phosphoramidates cycliques 3a ou 3b n'a été observé dans les produits de la réaction bien que la substitution ait lieu sur un carbone de type néopentylitique.

Une réactivité plus grande est également observée sur ces phosphoramidates cycliques; à titre d'exemple, le composé 3a synthétisé selon⁷ se transforme presque intégralement en éther cyclique 2a par chauffage dans l'HMPA à 190° pendant une heure alors que les analogues 3e et 3f ne conduisent qu'à un très faible rendement en éther cyclique même à 230° et au bout de 24 h.

Cette instabilité plus grande du dérivé 3a peut être imputée à la présence de l'azote pipéridinique susceptible d'assister le départ nucléofuge du reste phosphoré. Il est d'ailleurs très probable que cette participation a lieu au niveau des intermédiaires 4a et 4b lorsque le produit de départ est l'alcool-phénol 1a ou 1b (Schéma 5).

On comprend donc mieux pourquoi ce procédé de cyclodéshydratation fournit un bien meilleur rendement pour les deux premiers alcool-phénols testés 1a et 1b.

Du point de vue préparatif, les résultats sur le Tableau 1 sont en général médiocres.

Il est possible qu'une partie de l'alcool-phénol échappe à la réaction de déshydratation à cause d'une phosphorylation des fonctions alcool et phénol conduisant à

un dérivé plus stable. Il est assez net, par exemple, que l'intermédiaire 4d fournit l'éther cyclique 2d avec un meilleur rendement que l'alcool phénol 1d (43% contre 32%: Fig. 2, courbes A et C).

Pour que la réaction présente un intérêt en synthèse, il était souhaitable de trouver des conditions opératoires qui conduisent à de meilleurs rendements.

Modification de la méthode: aspect préparatif. Les phosphoramidates cycliques pourraient être des intermédiaires intéressants dans d'autres conditions. En effet, nous avons vu qu'ils conduisaient aux éthers cycliques 2 par une réaction S_N1 (d'après Tenud *et al.*¹² une réaction S_N2 intramoléculaire est d'ailleurs impossible car l'orbitale vacante de plus basse énergie du carbone sp^3 est pratiquement à l'opposé de l'oxygène phénolique responsable de l'attaque nucléophile). Cette nécessaire ouverture de l'hétérocycle 3 explique la faible réactivité des phosphoramidates 3e et 3f comparée à celle de 3d: l'effet gem-dialkyle confère aux molécules cycliques gem-disubstituées une plus grande stabilité.¹⁴ Les départs nucléofuges étant défavorisés dans les solvants aprotiques polaires,¹⁵ l'HMPA est un mauvais solvant pour obtenir les éthers 2 à partir des phosphoramidates 3. Nous avons montré qu'on obtient les éthers cycliques 2 avec un rendement presque quantitatif dans un temps assez bref (1-4 h) en chauffant les phosphoramidates cycliques sans solvant. On peut même opérer la transformation complète de l'alcool-phénol 1f en le chauffant pendant quatre heures à 230° avec 0.1 équivalent du

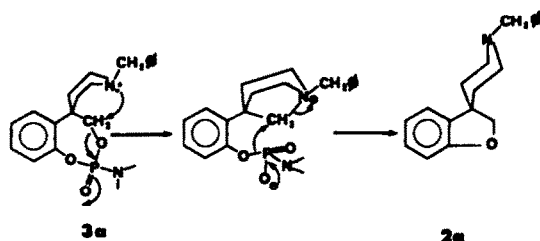


Schéma 5.

Tableau 3. Cyclodéshydratation des alcool-phénols 1 par chauffage à 230° pendant 15 h en présence de 0.3 équivalent d'HMPA (les produits sont obtenus purs après simple distillation du mélange réactionnel). Entre parenthèses: rendements obtenus dans les conditions du Tableau 1 (en solution dans l'HMPA)

n°	ALCOOL-PHENOL			Rendement
	A	R ₂	R ₁	
1d	$\text{H}_2\text{C} \diagdown$	H	H	85 (27)
1f	$(\text{CH}_3)_2\text{C} \diagdown$	H	H	90 (43)
1h	id.	CH ₃	H	90
1g	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	H	H	60 (24)
1i	---CH=CH---	H	H	82

phosphoramidate correspondant 3; ceci indique que le fragment phosphoré, libéré lors de la décomposition de ce dernier produit, joue le rôle d'un catalyseur. Il n'est donc même pas nécessaire d'utiliser un équivalent d'HMPA pour déshydrater les alcool-phénols. Le Schéma 6 indique le mécanisme probable de cette variante de la cyclodéshydratation des alcools-phénols.

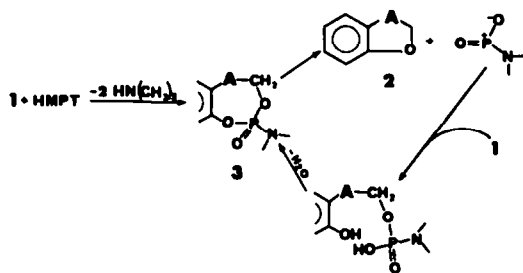


Schéma 6.

D'un point de vue préparatif les meilleures conditions semblent correspondre à 0.3 mole d'HMPA par mole d'alcool-phénol: les résultats figurent sur le Tableau 3.

Monson et Priest⁷ ont supposé, pour expliquer la formation de benzyldiméthylamines dans l'HMPA à partir d'alcools-bénzyliques, le départ du fragment phosphoré figurant sur le Schéma 6; ces auteurs isolent en fin de réaction un composé pyrophosphorique. Ceci expliquerait que l'on ne puisse réduire trop la quantité d'HMPA sans diminuer le rendement de la réaction puisqu'une partie du "catalyseur" semble être consommé par dimérisation. Lorsque la quantité d'HMPA est trop faible une partie de l'alcool-phénol n'est pas transformée.

Bien que des décompositions par chauffage aient déjà été observées avec d'autres dérivés non cycliques de

l'acide phosphorique,¹⁶⁻¹⁸ nous n'avons pu obtenir l'oxyde de néopentyle et de phényle en chauffant le phosphoramidate de néopentyle et de phényle; par contre la réaction que nous venons d'étudier ne semble nullement limitée aux alcool-phénols puisque le butane diol-1,4 conduit au tétrahydrofurane dans les conditions décrites sur le Tableau 3 (rendement 85%, la durée de la réaction est réduite: 70 min).

CONCLUSION

La nouvelle méthode de cyclodéshydratation que nous avons mis au point présente plusieurs avantages; nous retiendrons notamment sa simplicité de mise en oeuvre et l'utilisation d'un réactif non acide. Elle nécessite cependant des produits relativement stables thermiquement. Il est par ailleurs possible d'envisager son extension à l'obtention d'hétérocycles oxygénés, soufrés ou azotés. Son intérêt préparatif a pour nous été précieux puisque nous avons pu obtenir les dérivés 2a et 2b avec des rendements bien supérieurs à ceux des méthodes classiques; ces produits constituent des intermédiaires de synthèse de neuroleptiques comportant la structure partielle de la morphine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion instantanée ont été mesurés au banc chauffant Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres RMN sont exprimés en ppm (référence interne TMS). Ils ont été enregistrés sur appareil Varian A 60 (s, singulet; d, doublet; t, triplet; qd, quadruplet; qu, quintuplet; sex, sextuplet; m, multiplet). Les spectres IR ont été établis sur appareil Beckman Acculab 4 (en pastilles de KBr ou en solution). Les microanalyses ont été réalisées par le service de microanalyse du CNRS de Lyon. Les composés dont la formule brute est indiquée ont fourni des résultats analytiques corrects à $\pm 0.3\%$ près pour les éléments précisés sauf mention contraire. CGL analytique sur appareil GIRDEL 300 couplé avec un intégrateur Hewlett Packard 3380 A; CGL préparative sur appareil aérogaph autoprep 700; CCM sur plaques de gel de silice 60 F₂₅₄ Merck prêtes à l'emploi; HMPA commercial, distillé sous vide (conservation à l'abri de l'humidité et de la lumière).

Des lactones nouvelles sont à l'origine des alcool-phénols 1a, 1b, 1c et 1h. Elles proviennent de la déshydratation d'acide-phénols, eux-mêmes issus de nitriles phénoliques. La description de leur synthèse figure dans un article en cours de publication.²⁰ En conséquence, seule la synthèse inédite de la lactone 5e sera entièrement décrite ici.

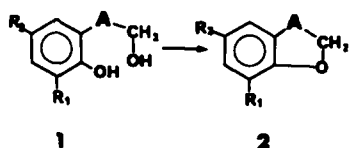


Schéma 7.

Préparation de la lactone 5e

Méthyl-2 (méthoxyméthoxy-2 phényl)-3 phényl-2 propionitrile. Le phényl-2 propionitrile (19.5 g; 0.149 mole) est sodé dans le diméthylsulfoxyde (200 cm³) par l'hydrure de sodium (0.165 mole). Dès que le dégagement d'hydrogène cesse, on ajoute lentement 30 g de méthoxy-méthoxy-2 chloro méthylbenzène.²⁰ Il est nécessaire de refroidir par intermittence la réaction étant exothermique. La substitution est presque totale en 8 hr. Après addition d'eau (200 cm³), on extrait à l'éther le nitrile qui est alors purifié par distillation. Rdt: 71%; Eb₁ = 180–190°; C₁₈H₁₉NO₂ (C, H, N); RMN δ (CDCl₃): 1.85 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.7–7.5 (m, 9H).

Méthyl-3 phényl-3 dihydro-3A benzopyrannone-2 5e

Le nitrile précédent (22.8 g) est hydrolysé en présence de 35 cm³ de soude à 40% et de 70 cm³ de méthoxy éthanol. Il est nécessaire de chauffer durant 4 à 5 jours à 100°. Après évaporation à sec, l'addition d'acide chlorhydrique dilué libère la fonction phénol. L'acide phénol est extrait à l'éther. Rdt brut: 97%; F: 87° (hexane); C₁₉H₁₆O₃, Calc.: C, 75.00; H, 6.25; Tr.: C, 72.00; H, 6.61%; IR ν_{max} (KBr): 1695 cm⁻¹ (COOH). Cet acide phénol est déshydraté par distillation azeotropique dans le benzène en présence d'acide p-toluène sulfonique. Rdt (à partir du nitrile): 73%; F: 97° (hexane); C₁₈H₁₄O₂ (C, H); RMN δ (CDCl₃): 1.65 (s, 3H), 3.23 (d, J gem = 16.6 Hz, 1H), 3.37 (d, J gem = 16.6 Hz), 6.8 à 7.5 (m, 9H); IR ν_{max} (KBr): 1759 cm⁻¹ (c = 0).

Alcool-phénols nouveaux

Les différents alcool-phénols utilisés ont tous été obtenus par réduction des benzodihydrofurannones-2 ou benzodihydropyrannones-2 correspondantes. La réduction est réalisée, selon la solubilité de la lactone considérée, dans l'éther ou le tétrahydrofuranne ou moyen de l'hydrure de lithium et d'aluminium en excès. Le mélange réactionnel est décomposé par addition d'eau; il est alors acidifié par l'acide chlorhydrique dilué et extrait par l'éther éthylique, ou bien acidifié par l'acide acétique et neutralisé par une solution de carbonate de potassium et extrait en continu par de l'éther (cas des amines 1a et 1b).

Benzyl-1 hydroxyméthyl-4 (hydroxy-2 phényl)-4 pipéridine 1a. Rdt: 93%; F: 209° (AcOEt); C₁₇H₂₂NO₂ (C, H, N); RMN δ (DMSO d₆): 1.63–2.77 (m, 8H), 3.38 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.7–7.35 (m, 9H). Benzyl-1 hydroxyméthyl-4 (hydroxy-2 méthoxy-3 phényl)-4 pipéridine 1b. Rdt: 90–93%; F: 145° (AcOEt); C₂₀H₂₃NO₂ (C, H, N). Benzyl-2 (hydroxy-2 phényl) éthanol 1c. Rdt: 67%; Eb₁: 165°; C₁₅H₁₆O₂ (C, H); RMN δ (CDCl₃): 2.9–3.4 (m, 3H), 3.88 (d, J = 4 Hz, 2H), 6.6–7.9 (m, 4H), proton phénolique non repéré. Méthyl-2 phényl-2 (hydroxy-2 phényl)-3 propanol 1d. Rdt: 90%; F: 104° (cyclohexane); C₁₆H₁₈O₂ (C, H); RMN δ (CDCl₃): 1.29 (s, 3H), 2.86 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 13.8 Hz), 3.45 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.7–7.6 (m, 9H), proton phénolique non repéré.

Obtention des éthers

Par cyclodéshydratation des alcool-phénols dans l'HMPA. L'alcool-phénol considéré est dissous dans l'HMPA (10 cm³/g d'alcool-phénol). Le mélange est chauffé à 230° (très léger reflux) sous un faible courant d'azote sec. Le mélange réactionnel se colore progressivement. La formation des composés colorés, qui nuisent quelque peu au bon déroulement de la purification, peut être évitée dans le cas de la préparation de 2a et 2b: il suffit de protéger le mélange réactionnel de la lumière. Cette précaution n'est pas efficace pour la préparation des autres composés. Les impuretés colorées sont alors éliminées après l'extraction par un lavage à l'acide sulfurique dilué. L'extraction du produit de la réaction est réalisée à l'ampoule. Le mélange réactionnel est d'abord dilué par au moins deux fois son volume d'eau puis extrait par trois fractions d'éther éthylique. Les extraits réunis sont lavés à l'eau (ou à l'acide dilué pour les composés autres que 2a et 2b), séchés sur sulfate de sodium, puis purifiés. Il est nécessaire d'utiliser un réfrigérant très efficace dans le cas de produits aussi volatils que 2d qui sont partiellement entraînés par le courant gazeux.

Par cyclodéshydratation des alcool-phénols sans solvant

L'alcool-phénol et l'HMPA (0.3 mol/mol d'alcool-phénol) sont introduits ensemble dans un ballon. Un net échauffement se produit au moment du mélange. Le ballon surmonté d'un réfrigérant est placé dans un bain métallique thermo-régulé à 230°. Un dégagement de diméthylamine apparaît au bout de 10 à 30 min; le mélange réactionnel jaunit peu à peu. Progressivement des vapeurs se forment, le produit de la réaction reflue bientôt (ces diverses manifestations qui accompagnent la réaction sont plus ou moins précoces, suivant les cas). Le chauffage est poursuivi pendant 15 hr. La distillation du mélange réactionnel brut fournit l'éther attendu pur d'après les analyses en CGL, en CCM et la microanalyse. Tous les essais dont les rendements figurent dans les Tableaux 1 et 3 ont été conduits sur 5 g d'alcool-phénol.

Spiro (méthoxy-2 dihydro-2,3 benzofuranne-3: 4'-benzyl-1' pipéridine) 2a, purifié par chromatographie sur gel de silice, élution par éther-pentane (2/1) ou par recristallisation du chlorhydrate F > 260° (déc.) (EtOH). RMN δ (CCl₄): 1.2–3.0 (m, 8H), 3.52 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.69 (s, 3H), 7.27 (s, 5H) C₂₀H₂₃NO₂, HCl, (C, H, N). Spiro (dihydro-2,3 benzofuranne-3: 4'-benzyl-1' pipéridine) 2b, même purification que pour 2a. La base est une huile incolore peu mobile. C₁₉H₂₁NO, (C, H, N). Benzyl-3 dihydro-2,3 benzofuranne 2c, Eb₁: 110–115°, RMN δ (CCl₄): 2.52 (qd, J = 13.7 Hz et J = 8.6 Hz, 1H), 2.75 (qd, J = 13.7 Hz et J = 6.4 Hz, 1H), 3.40 (m, J = 9.2 Hz, J = 8.6 Hz, J = 6.4 Hz et J = 5.4 Hz, 1H), 4.03 (qd, J = 8.7 Hz et J = 5.4 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 9.2 Hz et J = 8.7 Hz, 1H), 6.6–7.7 (m, 9H); C₁₅H₁₄O, (C, H). Dihydro-2,3 benzofuranne 2d, C₉H₈O, (C, H); caractéristiques physiques et spectroscopiques (IR et RMN) identiques à celles d'un échantillon de dihydro-2,3 benzofuranne commercial. Méthyl-3 phényl-3 dihydro-3,4 2H benzopyrannone 2e et benzyl-2 méthyl-2 dihydro-2,3 benzofuranne 2e'. Obtenus simultanément par chauffage de 1e dans l'HMPA. Eb₁ (mélange) 115°. C₁₆H₁₆O, (C, H); ces deux isomères sont séparés par CGL¹⁹ préparative sur chromatoseb imprégné de DEGS (20%), longueur 3 m, φ 3/8", débit H₂: 2.5 cm³/s, température 160°. Temps de rétention: 2e, 81 min; 2e', 40 min. 2e: RMN δ (CCl₄): 1.32 (s, 3H), 2.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 6.55–7.4 (m, 9H); SM m/e (%) M⁺ 224 (55), 148 (22), 133 (100), 131 (24), 118 (55), 117 (29), 106 (38), 105 (33), 91 (33), 77 (22). 2e': RMN δ (CCl₄): 1.32 (s, 3H), 2.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.5–7.3 (m, 9H). SM m/e (%) M⁺ 224 (23), 133 (100), 132 (22), 105 (44), 91 (18), 77 (16). Diméthyl-3,3 dihydro-2,3 benzofuranne 2f, C₁₀H₁₂O, (C, H); Eb, RMN et IR en parfait accord avec les résultats de Gripenberg et Hase.²¹ Dihydro-3,4 2H-benzopyrannone 2g, Eb₁₉: 94° Litt. (8c): 97–98°/19 mmHg, C₉H₈O, (C, H); RMN δ (CCl₄): 2.00 (m, J = 6.4 Hz et J = 5.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 6.60–7.75 (m, 4H). Triméthyl-3,3,5 dihydro-2,3 benzofuranne 2h, Eb₁₉: 92–94°, C₁₁H₁₄O, (C, H); RMN δ (CCl₄): 1.26 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 6.5–7.0 (m, 3H); 2H-Benzopyrannone 2i, Eb₁₉: 98–100° Litt.²² 97–98°/19 mmHg, C₉H₈O, (C, H); RMN δ (CCl₄): 4.94 (qd, J = 3.6 Hz et J = 2.0 Hz, 2H), 5.83 (sex, J = 10.0 Hz et J = 3.6 Hz, 1H), 6.55 (sex, J = 10.0 Hz et J = 2.0 Hz, 1H); 6.7–7.6 (m, 4H).

Préparation des phosphoramidates

Les composés 3a, 3d, 3e, 3f sont préparés selon Eto⁹ à partir du dichlorure de diméthylaminophosphoryle, obtenu par la technique de Götz,²¹ et de l'alcool correspondant, en présence de triéthylamine. Les réactifs sont chauffés vers 50° pendant environ 20 h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM sur silice (éluant: n-hexane, tétrachlorure de carbone, acétate d'éthyle-1/1/1). En utilisant le benzène ou le tétrahydrofuranne comme solvant on peut vérifier, par filtration et pesée du solide formé, que deux équivalents de chlorhydrate de triéthylamine ont précipité. 3a est purifié sur silice (élution par l'acétate d'éthyle); 3e et 3f sont distillés; 3d est recristallisé. La structure des composés 3 est confirmée par leur spectre RMN où apparaît notamment le couplage spin-spin ³¹P-¹H. Leur spectre IR (en solution dans CCl₄ ou en suspension dans KBr) interprété grâce aux données de Thomas et Chittenden,²² confirme la présence d'un enchaînement φ-O-P(=O)-O-CH₂. Bandes d'absorption retrouvées chez les composés 3a, 3d, 3e, 3f, 3j; ν_{max}: 1270–1238

(P=O), 1201 à 1191 (P-O-C_{Ar}), 1010 à 996 (P-O-CH₂), 933-924 cm⁻¹ (P-O-C_{Ar}); la première valeur du rendement indiquée correspond à celle de la synthèse précédente, la deuxième est celle qu'on observe dans les conditions expérimentales figurant sur le Tableau 1.

Spiro (diméthylamino-2 dioxo-1,3 oxo-2 phospho-2 4H benzépine-5: 4'-benzyl-1' pipéridine) 3a. Obtenu sous forme d'un liquide épais; Rdt 80% et 0%; C₂₁H₂₇N₃O₃P, (C, H, N); RMN δ (C₆D₆): 1.2-2.4 (m, 8H), 2.55 (d, J = 10.2 Hz, 6H), 3.27 (s, 2H), 4.00 (qd, J = 23.0 Hz et J = 12.2 Hz, 1H), 4.32 (qd, J = 12.2 Hz et J = 8.6 Hz, 1H), 6.7-7.4 (m, 9H). Diméthylamino-2 dioxo-1,3 phospho-2 4H benzépine 3d, Rdt 73% et 0%; F = 98° (cyclohexane); C₁₆H₁₄N₂O₃P, (C, H, N, P); RMN δ (CDCl₃): 2.75 (d, J = 10 Hz, 6H), 3.0-3.32 (m, 2H), 3.58-4.66 (m, 2H), 6.9-7.25 (m, 4H); CCM (AcOEt): R_f = 0.45; méthyl-5 diméthylamino-2 dioxo-1,3 oxo-2 phényl-5 phospho-2 dihydro-5,6 4H benzocin 3e; Obtenu sous forme de mélange des deux isomères cis et trans Eb₀₁: 175-180°; Rdt 80% et 50%; C₁₈H₂₂N₂O₃P, (C, H, N, P) RMN δ (CDCl₃): le dédoublement du signal des méthyles montre que l'on obtient un mélange d'isomères géométriques. La proportion de chaque isomère dépend du procédé d'obtention; 1.18 (s) et 1.53 (s), 3H, 2.77 (d, J = 10.3 Hz) et 2.84 (d, J = 10.3 Hz) 6H, 3.0-4.6 (m, 4H), 7.0-7.7 (m, 9H). Diméthyl-5,5 diméthylamino-2 dioxo-1,3 phospho-2 4H benzépine 3f, Eb₁₅: 145°—Rdt: 80% et 25%; C₁₂H₁₆N₂O₃P, (C, H, N, P); RMN δ (CDCl₃): 1.37 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.76 (d, J = 10.0 Hz, 6H), 3.97 (qd, J = 11.9 Hz et J = 11.4 Hz, 1H), 4.46 (qd, J = 20.0 Hz et J = 11.4 Hz, 1H), 7.0-7.6 (m, 4H). Diméthylamino phosphoramidate de néopentyle et de phényle 3j, préparé selon Mathieson et Russell²³ à partir du dichlorure de phénoxy-phosphoryle, de l'alcool néopentyle et de la diméthylamine. Rdt = 80-90%; Eb₁₅ = 105-110°; C₁₃H₂₀N₂O₃P, (C, H, N, P); RMN δ (CDCl₃): 0.92 (s, 9H), 2.73 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 3.73 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.37 (m, 5H). Bis (diméthylamino) phosphorodiamidate d'(hydroxy-2 phényl)-2 éthyle 4d, synthétisé en trois étapes à partir de l'(o-hydroxyphényl)-2 éthanol. Le blocage de la fonction phénol est assuré par une étape de benzylation (bromure de benzyle et carbonate de potassium anhydre dans l'acétone, Rdt: 90%). La phosphorylation de la fonction alcool est effectuée dans le DMSO en présence d'hydruure de sodium par le chlorure de bis (diméthylamino) phosphoryle. Le produit de la réaction est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (R_f = 0.22, éluant AcOEt, Rdt = 30%). La structure des deux intermédiaires a été confirmée par RMN. Une hydrogénolyse catalytique (Pd/C, H₂; pression 1 Bar) dans le méthanol régénère le phénol et l'on isole 4d (Rdt: 80%); F: 82° (cyclohexane); C₁₂H₂₁N₂O₃P, (C, H, N, P); RMN δ (CDCl₃): 2.58 (d, J = 10 Hz, 12H), 2.98 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7 Hz et J = 7 Hz, 2H), 6.55-7.25 (m, 4H), proton phénolique non repéré. CCM (AcOEt) R_f = 0.20, (CHCl₃:MeOH, 10:0.2) R_f = 0.12. Bis (diméthylamino) phosphorodiamidate d'(hydroxy-2 phényl)-3 méthyl-2 phényl-2 propyle 4e; 1e (3.48 g) et une quantité équimoléculaire de chlorure de bis (diméthylamino) phosphoryle sont chauffés 24 h à 100° en solution dans 4.8 cm³ de pyridine sèche. Le mélange réactionnel refroidi, additionné d'acide sulfurique dilué, est extrait par 3 × 50 cm³ d'éther éthylique. La phase organique séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en éluant par l'acétate d'éthyle. 4e recristallise dans une faible quantité de ce solvant. Rdt 11%—F: 127-128° (AcOEt); C₂₆H₂₉N₂O₃P, (C, H, N, P); RMN δ (CDCl₃): 1.45 (s, 3H), 3.45 (d, J = 10.3 Hz, 6H), 2.54 (d, J = 10.3 Hz, 6H), 2.85 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.05 (qd, J = 9.5 Hz et J = 4 Hz, 1H), 4.38 (qd, J = 9.5 Hz et J = 4 Hz, 1H), 6.5-7.5 (m, 9H), 8.5 (s, 1H); IR ν_{max} (KBr) 3100, 2980, 2945, 2900, 2910, 1585, 1475, 1455, 1385, 1376, 1310, 1270, 1250, 1200, 1190, 1174, 1155, 1110, 1048, 1003, 979, 971, 883, 768, 753, 698 cm⁻¹.

Mesures cinétiques

La diméthylamine libérée lors du chauffage des composés 1d et 4d (10⁻³ mole) dans l'HMPA (conditions décrites dans le paragraphe "obtention des éthers par cyclodeshydratation dans l'HMPA des alcool-phénols") a été dosée sous forme de diméthylacétamide. La diméthylamine est entraînée par le courant d'azote puis piégée, à la sortie du réfrigérant, par bar-

botage dans une solution d'anhydride acétique (10 équivalents pour 1 équivalent d'alcool-phénol) dans le benzène (200 cm³). Cette solution contient en outre un étalon interne (benzonitrile).

Il a été vérifié que la réaction de la diméthylamine avec l'anhydride acétique est quantitative et pratiquement instantanée dans ces conditions. La diméthylacétamide est dosée par CGL, dans les échantillons benzéniques prélevés (50 μl), par comparaison avec une gamme étalon. Phase: DEGS 10% sur Chromosorb W.A.W DMCS 80/100-1:2 m; φ int.: 3 mm; 150°; 0.5 Bar. Temps de rétention: diméthylacétamide: 5.8 min, benzonitrile: 8.5 min.

L'HMPA éventuellement entraîné par le courant gazeux ne réagit pas avec l'anhydride acétique, le dosage n'est donc pas perturbé. Dans les conditions de la manipulation le courant d'azote entraîne une partie de l'éther cyclique dormé dans la solution benzénique.

Les cinétiques d'apparition des éthers 2 (a, d, e, e' et f) ont été réalisées après mise au point du dosage de ces éthers par CGL, relativement à des étalons internes apparentés stables dans les conditions opératoires. L'étalon interne, constitué par un éther 2 (différent de l'éther étudié) a été incorporé, en quantité connue précisément, dans le mélange réactionnel (10 cm³) dès le début de l'essai. L'évaporation constatée précédemment (au cours du dosage de la diméthylamine) diffère suivant l'éther considéré; il est donc nécessaire d'opérer en l'absence de courant d'azote. Chaque étude cinétique a été réalisée deux fois pour s'assurer de la reproductibilité des résultats.

Chaque prélèvement du milieu réactionnel (10 μl) est additionné d'eau (0.2 cm³) et d'éther (0.2 cm³). Après agitation la phase étherée est injectée sans autre purification. Phase: OV1 (3%); support: Chromosorb; longueur 1 m φ int. 3 mm. Voici à titre indicatif, les temps de rétention des divers composés; dans l'ordre: nom ou référence du composé, temps de rétention (min)/température de four (°C)/pression du gaz vecteur (Bar) HMPA, 1.6/150/0.60; 2e', 3.1/160/0.75; 2c, 3.6/160/0.75; 3f, 13.9/150/0.65; 2g, 1.6/135/0.50; 2e, 4.4/160/0.75; 2b, 5.9/230/0.90; 3e, 7.0/220/0.90; 2f, 3.1/95/0.50; 2d, 2.5/95/0.50; 2a, 6.1/230/0.90; 2i, 1.25/135/0.60. Autre possibilité: Phase: Carbowax 20 M à 5%; support: Chromosorb WAW DMCS 80/100; l = 1 m, φ int. = 3 mm. 2d, 8.4/70/0.30; 2f, 5.9/70/0.30; 2g, 14.0/70/0.30; 2b, 10.0/70/0.30. Les mêmes conditions ont été utilisées pour contrôler la pureté des produits obtenus.

Remerciements—Nous tenons à remercier MM. les rapporteurs pour leurs intéressantes suggestions ainsi que le Docteur A. F. Prigent pour la lecture critique de notre manuscrit.

REFERENCES

- ¹Ce travail a bénéficié d'une aide du CNRS (équipe de recherche associée no. 560) et de la DRME.
- ²Ce travail constitue une partie de la thèse de Doctorat d'Etat que doit soutenir Mr. Gervais.
- ³V. J. Traynelis et W. L. Hergenrother, *J. Org. Chem.* **29**, 221 et 123 (1964); **27**, 2377 (1962).
- ⁴B. T. Gillis et P. E. Beck, *Ibid.* **28**; 1388 (1963).
- ⁵R. S. Monson, *Tetrahedron Letters* 567 (1971); ⁶R. S. Monson et D. N. Priest, *J. Org. Chem.* **36**, 3826 (1971).
- ⁷A. Seiji, Y. Ryohei et K. Mituyosi, *Bull. Chem. Soc. Japan* **47**, 1963 (1974).
- ⁸R. S. Monson et D. N. Priest, *Chem. Comm.* 1018 (1971).
- ⁹G. Chatelus et P. Cagniant, *C.R. Acad. Sci.* **224**, 201 (1947); **224**, 1777 (1947); ¹⁰E. Vonwinkel, *Chem. Ber.* **95**, 2995 (1962); ¹¹J. Gripenberg et T. Haase, *Acta Chem. Scand.* **20**, 1561 (1966); ¹²E. L. Ehiel et C. Pilar, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3600 (1955); ¹³D. G. Farnum et M. Burr, *J. Org. Chem.* **28**, 1387 (1963).
- ¹⁴M. Eto, K. Kobayashi, T. Kato, K. Kojima et Y. Oshima, *Agr. Biol. Chem. (Tokyo)* **29**, 243 (1965).
- ¹⁵R. S. Monson et A. Baraze, *Chem. Letters* 555 (1976).
- ¹⁶J. S. Lomas, D. S. Sagatys et J. E. Dubois, *Tetrahedron Letters* 165 (1972).
- ¹⁷D. M. Brown, *Advances in Organic Chemistry: Methods and Results*, Vol. 3, p. 86. Wiley, New York (1963).

- ¹³L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl et A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **53**, 2059 (1970).
- ^{14a}N. L. Abinger et V. Zalkow, *J. Org. Chem.* **25**, 701 (1960); ^bP. Von Ragué Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1368 (1961).
- ¹⁵J. Mathieu et M. Panico, *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique*, pp. 722, 735. Hermann, Paris (1972).
- ¹⁶J. Baddiley, V. M. Clark, J. J. Michalski et A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* 815 (1949).
- ¹⁷H. Goldwhite et B. C. Saunders, *Ibid.* 3564 (1955).
- ¹⁸A. Michaelis, *Ann. Chem.* **326**, 129 (1903).
- ¹⁹Nous remercions pour son hospitalité et ses conseils Mr. Bernasconi, Assistant à l'Université Lyon I.
- ²⁰C. Gervais, D. Anker, M. Chaire et H. Pacheco, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, accepté pour publication.
- ²¹T. Götz, *Brevet Allemand*, No. 855.248 (10 Nov. 1952); *Chem. Abstr.* **48**, 11,481 (1953).
- ²²L. C. Thomas et R. A. Chittenden, *Spectrochim. Acta* **20**, 467 (1964).
- ²³D. N. Mathieson et D. W. Russell, *J. Pharm. et Pharmacol.* **9**, 612 (1957).