

### Synthèse de $\delta$ -Lactones I, Alcoyl-6, Alcényl-6 ou Aralcoyl-6 $\delta$ -Lactones à partir de la Dihydrorésorcine<sup>1)</sup>

AKIÉ IJIMA, HISAKO MIZUNO et KIYOSHI TAKAHASHI

*Meiji Pharmaceutical College<sup>2)</sup>*

(Reçu le 15 Octobre, 1970)

En 1952, Stetter et coll.<sup>3)</sup> ont décrit une méthode de préparation des acides gras saturés à longue chaîne à partir de la dihydrorésorcine (I). Cette méthode consiste à préparer, en un premier temps, des alcoyl-2 dihydrorésorcines (II) par action d'halogénures d'alcoyles sur I, et à ouvrir, dans un deuxième temps, le cycle hexagonal de II au moyen d'hydroxyde de baryum pour obtenir des acides  $\delta$ -cétoniques (III) qui peuvent ensuite être réduits en acides aliphatiques saturés. En 1961, Rosenmund et Bach<sup>4)</sup> ont préparé des acides  $\delta$ -hydroxylés (IV) en réduisant les composés III obtenus par le même procédé que celui de Stetter, puis synthétisé, par cyclisation, une série d'alcoyl-6  $\delta$ -lactones (V) (Chart 1).

Il s'agit maintenant que l'on approfondit ce travail pour appliquer cette méthode à l'exploitation industrielle de la préparation de  $\delta$ -lactones à partir du composé I, qui peut dériver à nombreux  $\delta$ -lactones connus comme matière première des parfums.

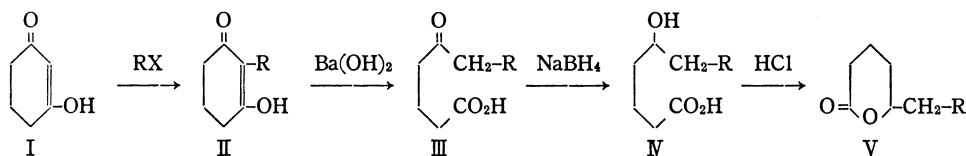


Chart 1

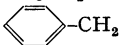
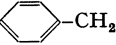
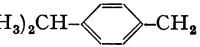
Selon le processus figurant au chart 1, nous avons tout d'abord étudié les conditions de la réaction d'alcoylation pour obtenir II avec un meilleur rendement. L'inconvénient du procédé de Stetter, qui donne accès à III, intermédiaires pour la synthèse de V, réside dans le faible rendement de ce stade d'alcoylation. En essayant, à titre d'exemple, la butylation de I dans diverses conditions réactionnelles, Stetter a proposé le chauffage à ébullition de I, pendant 5 heures dans l'éthanol anhydre en présence d'éthoxyde de potassium, avec le bromure de butyle comme agent de butylation. Cependant le rendement de II (R=butyl) ne dépasse pas 18,2% et le produit principal est plutôt l'O-butyl dihydrorésorcine dont le rendement atteint 42,4%.

D'autre part, Rosenmund et Bach<sup>5)</sup> ont préconisé, au lieu d'halogénures d'alcoyles, l'utilisation d'halogénures d'alcényles ( $X-CH_2-CH=CH-R$ ), qui donnent avec I des alcényl-2 dihydrorésorcines avec des rendements satisfaisants. Ils ont réussi à obtenir des alcoyl-6  $\delta$ -lactones V à partir des dérivés alcényles, en passant par des acides  $\delta$ -cétoniques insaturés. Cependant, l'utilisation de bromures d'alcényles, dont la plupart sont assez peu accessibles, limite l'application industrielle de ce procédé.

- 1) Ce travail a été présenté à la 90<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société pharmaceutique du Japon, à Sapporo, le 28 juillet 1970.
- 2) Situation: *Yado-cho, Tanashi-shi, Tokio.*
- 3) H. Stetter et W. Dierichs, *Chem. Ber.*, **85**, 61 (1952); H. Stetter et M. Coenen, *ibid.*, **87**, 992 (1954); H. Stetter, C. Buntgen et M. Coenen, *ibid.*, **88**, 79 (1955).
- 4) K-W. Rosenmund et H. Bach, *Chem. Ber.*, **94**, 2401 (1961).
- 5) K-W. Rosenmund et H. Bach, *Chem. Ber.*, **94**, 2394, 2401 (1961).

La technique que nous proposons ici permet d'augmenter le rendement de II par action d'halogénures d'alcoyles sur I. C'est ainsi qu'en chauffant à ébullition pendant 7 heures sous vive agitation, des quantités proportionnelles à 1 mole de I, 1 mole de bromure de dutyle et 1 mole d'hydroxyde de potassium dans un mélange de dioxane et d'eau (1:1), nous avons pu obtenir II (R=butyl) avec un rendement de 35%. Il en est de même si l'on utilise d'autres halogénures d'alcoyles, le rendement de II est toujours supérieur à 30%. Dans la

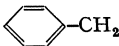
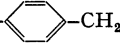
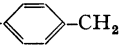
TABLEAU I. Alcoyl-2, Alcényl-2 et Aralcoyl-2 Dihydrorésorcines (II)

R	X (RX)	Solvant	Rdt (%)
CH <sub>3</sub>	I	eau-méthanol (1:1)	63
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	I	eau-dioxane (1:1)	46
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	I	eau-dioxane (1:1)	32
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Br	eau-dioxane (1:1)	35
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Br	eau-dioxane (1:1.2)	31
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	Br	eau-dioxane (1:1.5)	30
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>2</sub>	Br	eau-dioxane (1:1.5)	33
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	Br	eau	76 <sup>a)</sup>
CH <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>	Cl	eau	49 <sup>b)</sup>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>	Br	eau	58 <sup>a)</sup>
 -CH <sub>2</sub>	Cl	eau	50 <sup>b)</sup>
CH <sub>3</sub> -  -CH <sub>2</sub>	Cl	eau	61 <sup>b)</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-  -CH <sub>2</sub>	Cl	eau	51 <sup>b)</sup>

a) en présence d'une petite quantité du Cu en poudre

b) en présence d'une petite quantité de l'IK

TABLEAU II. Alcoyl-6, Alcényl-6 et Aralcoyl-6 δ-lactones (V)

R	Rdt (%)	Eb (°C/mmHg)	Formule	Analyse		
				C	H	
CH <sub>3</sub>	83	102—110/5	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	65.59	9.44
				Tr.	65.73	9.51
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	65	98—106/3	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	67.57	9.93
				Tr.	67.10	10.01
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	59	133—137/11	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	69.19	10.32
				Tr.	68.92	10.21
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	42	121—122/3	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	70.54	10.66
				Tr.	70.05	10.17
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	38	128—133/3	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	71.69	10.94
				Tr.	71.31	10.60
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	24	142—150/3	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	72.68	11.18
				Tr.	72.55	10.95
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>2</sub>	35	140—145/1.5	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	74.28	11.58
				Tr.	74.02	11.32
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	66	133—138/11	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	70.10	9.15
				Tr.	70.51	9.31
CH <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>	67	155—160/12	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	71.39	9.59
				Tr.	70.95	9.33
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>	51	134—141/4	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	72.49	9.96
				Tr.	72.21	9.55
 -CH <sub>2</sub>	65	140—145/3	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	76.44	7.90
				Tr.	76.05	7.58
CH <sub>3</sub> -  -CH <sub>2</sub>	66	151—156/0.9	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	77.03	8.31
				Tr.	77.12	8.16
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-  -CH <sub>2</sub>	34	162—169/1	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	78.01	9.00
				Tr.	79.50	8.82

préparation d'alcényl-2 ou aralcoyl-2 dihydrorésorcines, nous avons obtenu des résultats satisfaisants en traitant I avec des halogénures d'alcényles ou d'aralcoyles dans des conditions analogues mais en milieu aqueux. Le Tableau I indique les conditions réactionnelles d'aralcoylation ainsi que les résultats obtenus.

L'ouverture du cycle de II (R=alcoyl, alcényl ou aralcoyl) en acides  $\delta$ -cétoniques du type III s'effectue sans difficulté. En maintenant l'ébullition pendant 30 heures pour des quantités proportionnelles à 1 mole de II et 4 moles d'hydroxyde de barium ou d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse à 30%, nous avons obtenu III (R=alcoyl, alcényl ou aralcoyl) avec un rendement de plus de 60%.

On réduit ensuite III par le borohydrure de sodium dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5% pour former IV (R=alcoyl, alcényl ou aralcoyl); puis, sans séparer ces derniers, le mélange réactionnel est acidifié par l'acide chlorhydrique et chauffé pendant 10 minutes. On obtient ainsi V (R=alcoyl, alcényl ou aralcoyl) comme le montre le Tableau II. Nous avons constaté de V par la chromatographie en phase gazeuse et par l'analyse élémentaire. Les structures de V ont été établies à partir de leurs spectres infrarouges qui présentent une forte bande à  $1740\text{ cm}^{-1}$  attribuable à la vibration de valence C=O lactonique et d'autres bandes à  $1240, 1110, 1075, 1048, 1028$  et  $930\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques des  $\delta$ -lactones.<sup>6)</sup>

### Partie Expérimentale

**Préparation de la Butyl-2 Dihydrorésorcine**—A une solution de 2.8 g (0.05 mole) de KOH dans 30 ml de dioxane à 50%, on ajoute 5.6 g (0.05 mole) de I et 7.0 g (0.05 mole) de bromure de butyle. On chauffe à ébullition pendant 7 hr, puis concentre sous pression réduite. On ajoute ensuite 50 ml de solution aqueuse de NaOH à 3% et extrait à l'éther pour éliminer le dérivé O-butylé. La couche aqueuse est acidifiée par HCl. Il apparait le précipité cristallin que l'on extrait à l'éther. La couche éthérée est lavée à l'eau et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation de l'éther, on obtient 2.9 g (35%) de butyl-2 dihydrorésorcine brut. F- 113—115° (littérature<sup>3)</sup> F- 116°). On utilise ce produit brut, sans purification, dans la réaction d'hydrolyse.

**Alcoyl-2, Alcényl-2 et Aralcoyl-2 Dihydrorésorcine II**—En employant les réactifs RX et les solvants indiqués dans le Tableau I, selon la technique utilisée pour obtenir la butyl-2 dihydrorésorcine, on obtient les composés II (Rdt: voir le Tableau I) que l'on peut utiliser sans purification dans la réaction d'hydrolyse suivante.

**Hydrolyse de II en Acides Cétoniques III**—On chauffe à ébullition pendant 30 hr, 0.1 mole de II dans 400 ml de solution aqueuse de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  à 30%. Après refroidissement, on fait barboter le  $\text{CO}_2$  gazeux et élimine le  $\text{BaCO}_3$  par filtration. Le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à ce que le sel de Ba de III commence à séparer. On acidifie alors par HCl et extrait à l'éther. La couche éthérée est lavée à l'eau et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après élimination du solvant, on obtient les composés III que l'on peut utiliser sans purification dans la réaction de préparation des  $\delta$ -lactones. (Rdt(%): R= $\text{CH}_3$ , 69; R= $\text{C}_2\text{H}_5$ , 65; R= $\text{C}_3\text{H}_7$ , 84; R= $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ , 66; R= $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ , 61; R= $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ , 66; R= $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$ , 69; R= $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ , 84; R= $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2$ , 87; R= $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ , 90; R= $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ , 65; R=*p*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ , 71; R=*p*- $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ , 65). Dans le cas de l'utilisation d'une solution aqueuse de soude à 30%, comme agent d'hydrolyse, il n'est pas nécessaire le traitement avec du  $\text{CO}_2$  dans la technique décrite ci-dessus.

**Préparation de  $\delta$ -Lactones à partir de III**—On dissout 0.05 mole de III dans 100 ml de solution aqueuse de NaOH à 5%, puis ajoute 2.3 g de  $\text{NaBH}_4$ . On maintient le mélange réactionnel pendant 8 hr à environ 40°. Après refroidissement, on acidifie par addition d'HCl, puis chauffe à ébullition pendant 10 minutes. Il apparait alors un corps huileux. On extrait à l'éther, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , évapore le solvant et distille sous pression réduite. On obtient ainsi les  $\delta$ -lactones décrites dans le Tableau II.

**Remerciements** Nous remercions vivement Dr Yoichi Otaka de Riken-Koryo CIE pour l'intérêt qu'il a pris à la réalisation de ce travail.

6) T.H. Parliment, M.W. Parliment et I.S. Fagerson, *Chem. Ind.* (Londres), 1966, 1845.