

Synthèse de δ -Lactones. V.¹⁾ Synthèse d'Alcoyl-3 δ -Lactones²⁾

KUMIKO KURATA, SHIGÉRU TANAKA et KIYOSHI TAKAHASHI

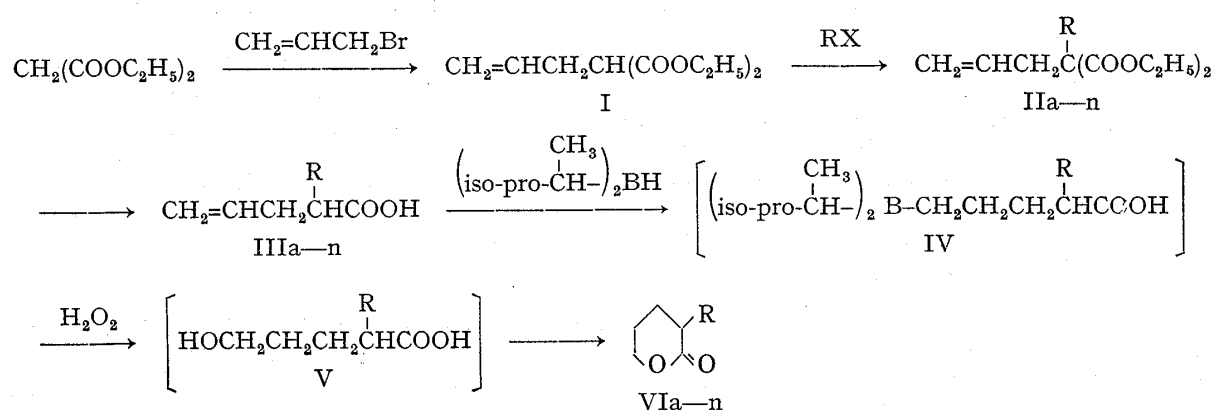
Ecole Supérieure de Pharmacie Meiji³⁾

(Reçu le 11 juin 1975)

Par condensation du bromure d'allyle, puis des halogénures d'alcoyles sur le malonate d'éthyle, nous avons préparé des alcoyl-allyl malonates d'éthyles. L'hydrolyse de ces esters donne des acides alcoyl-2 Δ^4 -penténoïques que l'on transforme, au moyen du bis-(méthyl-3 butyl-2)borane, en acides alcoyl-2 hydroxy-5 pentanoïques. La cyclodéshydratation de ces acides hydroxylés conduit à des alcoyl-3 δ -lactones.

Dans une série de mémoires antérieures, nous avons décrit plusieurs procédés de préparation des alcoyl-6, aryl-6 et alcényl-6 δ -lactones.^{1,4)} En continuant notre étude de préparation des δ -lactones dans le but d'obtenir des composés odoriférants, nous avons mis au point une méthode générale de synthèse des alcoyl-3 δ -lactones, selon le processus figurant au Schéma 1. Les dérivés 3-alcoylés de la δ -lactone que nous avons formés au cours de ce travail ne sont pas encore trouvés dans le règne végétal, et seule la méthyl-3 δ -lactone a été synthétisée par Hells⁵⁾ en 1928.

Selon la méthode habituelle pour la préparation des acides gras supérieurs,⁶⁾ nous avons tout d'abord préparé l'allyl malonate d'éthyle (I) par condensation du bromure d'allyle sur le malonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium; puis on a conduit le composé I, en traitant avec des halogénures d'alcoyles, aux alcoyl-allyl malonates d'éthyles (IIa-n). Ces



a : R=H	f : R=CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	k : R=CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
b : R=CH ₃	g : R=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	l : R=CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
c : R=C ₂ H ₅	h : R=CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	m : R=CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃
d : R=CH ₂ CH ₂ CH ₃	i : R=C(CH ₃) ₃	n : R=CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃
e : R=CH(CH ₃) ₂	j : R=CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	

Schéma 1

- 1) Mémoire IV: A. Ijima et K. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokio), **21**, 215 (1973).
- 2) Ce travail a été présenté à la 95^e réunion annuelle de la Société Pharmaceutique du Japon, à Nishinomiya, le 6 avril 1975.
- 3) Adress: Yado-cho, Tanashi-shi, Tokio.
- 4) A. Ijima, H. Mizuno et K. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokio), **19**, 1053 (1971); A. Ijima et K. Takahashi, *ibid.*, **19**, 2417 (1971); A. Ijima, H. Mizuno et K. Takahashi, *ibid.*, **20**, 197 (1972).
- 5) E. Hells, *Chem. Ber.*, **61**, 904 (1928).
- 6) R. Adams et R.M. Kamm, "Organic Syntheses," Coll. Vol. I, 1941, p. 250; E.B. Vliet, C.S. Marval et C.M. Hsueh, *ibid.*, Coll. Vol. II, 1943, p. 416; E. Reid et J.R. Ruhoff, *ibid.*, Coll. Vol. II, 1943, p. 474.

TABLEAU I

R	R CH ₂ =CHCH ₂ C(COOC ₂ H ₅) ₂ (II)			R CH ₂ =CHCH ₂ CHCOOH (III)			Formules	Analyses (%)	
	Com- posés	Eb (°C/mm)	Rdt (%)	Com- posés	Eb (°C/mm)	Rdt (%)		Calc. (Tr.)	C
H	IIa	91—94/6 ^{a)}	76	IIIa	89—93/16 ^{f)}	67	C ₅ H ₈ O ₂	59,98 (60,02)	8,05 (8,11)
CH ₃	IIb	85—89/6 ^{b)}	70	IIIb	77—79/6 ^{b)}	46	C ₆ H ₁₀ O ₂	63,13 (63,15)	8,83 (8,78)
C ₂ H ₅	IIc	89—92/6 ^{c)}	57	IIIc	87—91/6 ^{c)}	65	C ₇ H ₁₂ O ₂	65,59 (65,50)	9,44 (9,38)
CH ₂ CH ₂ CH ₃	IId	95—99/6 ^{c)}	77	IIId	96—98/6 ^{c)}	78	C ₈ H ₁₄ O ₂	67,57 (67,64)	9,93 (9,88)
CH(CH ₃) ₂	IIe	115—118/12 ^{d)}	62	IIIe	94—96/6 ^{c)}	62	C ₈ H ₁₄ O ₂	67,57 (67,49)	9,93 (9,85)
CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	IIf	110—115/6	82	IIIf	103—108/6	50	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19 (69,26)	10,32 (10,28)
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	IIg	119—125/14 ^{e)}	66	IIIg	95—99/6	77	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19 (69,18)	10,32 (10,26)
CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	IIh	118—125/12	51	IIIh	98—102/6	65	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19 (69,09)	10,32 (10,35)
C(CH ₃) ₃	IIi	98—102/6	54	IIIi	88—92/6	51	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19 (69,28)	10,32 (10,40)
CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	IIj	109—110/4	84	IIIj	109—110/6	69	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	70,54 (70,71)	10,66 (10,73)
CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	IIk	106—108/4	71	IIIk	121—124/7	63	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	70,54 (70,64)	10,66 (10,58)
CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	IIl	135—137/5	71	IIIl	128—130/4	64	C ₁₁ H ₂₀ O ₂	71,69 (71,60)	10,94 (11,05)
CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	IIm	140—142/4	68	IIIm	146—147/3	72	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	72,68 (72,61)	11,18 (11,23)
CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	II n	150—154/5	66	III n	154—156/4	75	C ₁₃ H ₂₄ O ₂	73,53 (73,44)	11,39 (11,46)

Les composés IIa—e, IIg et IIIa—e sont déjà préparés par les auteurs suivants:

- a) G.H. Jaffery et A.I. Vogel, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 663 (Eb: IIa, 222,5—223°)
 b) B.V. Bhide et J.J. Sudborough, *Chem. Zentr.*, **1926**, I, 81 (Eb: IIb, 222—226°; IIIb, 188—189°)
 c) E. Hjelt, *Chem. Ber.*, **29**, 1856 (1896) (Eb: IIc, 233°; IId, 240—241°; IIIc, 208°; IIId, 218—221°; IIIe, 217°)
 d) V.H. Wallingford, M.A. Thorpe et A.H. Homeyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 581 (1942) (Eb: IIe, 126—127/16 mm)
 e) Chemische Fabrik vom Sandoz, *Brevet suisse*, 135161 (1929) (Eb: IIg 125—130°/14 mm)
 f) A. Michael et H.S. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 684 (1943) (Eb: IIIa, 67°/2 mm)


derniers esters ont été hydrolysés en milieu potassique, puis décarboxylés pour obtenir les acides alcoyl-2 Δ^4 -penténoïques (IIIa—n). Les rendements, les points d'ébullition et les résultats des analyses élémentaires des composés II et III sont représentés sur le Tableau I.

En 1960, Brown et Zweifel⁷⁾ avaient montré que le bis(méthyl-3 butyl-2)borane s'additionne stéréospécifiquement sur les composés oléfiniques dyssymétriques, et que cette réaction procure un moyen de préparer des alcools à partir d'alcènes par une addition qui ne suit pas la règle de Markownikoff. Nous avons nous-même utilisé ce réactif de borane, pour la préparation des acides alcoyl-2 hydroxy-5 pentanoïques (V), précurseurs des alcoyl-3 δ -lactones (IV). C'est ainsi qu'en traitant des acides oléfiniques du type III avec le bis-(méthyl-3 butyl-2)-borane dans le tétrahydrofurane, nous avons obtenu des trialcoyl boranes (IV) que l'on a ensuite oxydés, selon la technique de Brown,⁸⁾ en acides hydroxy-5 pentanoïques (V) au moyen du peroxyde d'hydrogène en milieu alcalin. On a enfin cyclisé ces acides V, sans purification, en alcoyl-3 δ -lactones VIa—n (voir le Tableau II) par chauffage dans l'acide chlorhydrique dilué.

7) H.C. Brown et G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3222, 4708 (1960).

8) H.C. Brown et D.B. Bigley, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 486 (1961).

Nous avons constaté la pureté des VI par la chromatographie en phase gazeuse et par l'analyse élémentaire. Les spectres infrarouges des VI présentent les bandes caractéristiques des δ -lactones.⁹⁾

TABLEAU II. δ -Lactones VI 

Composés	R	Eb (°C/mm)	Rdt (%) ^{a)}	Formules	Analyses (%)			
					Calc.		Tr.	
					C	H	C	H
IIIa	H	94—96/10	44	C ₅ H ₈ O ₂	59,98	8,05	60,05	8,11
IIIb	CH ₃	71—75/6	47	C ₆ H ₁₀ O ₂	63,13	8,83	63,15	8,78
IIIc	C ₂ H ₅	86—70/6	41	C ₇ H ₁₂ O ₂	65,59	9,44	65,50	9,52
III d	CH ₂ CH ₂ CH ₃	105—109/6	37	C ₈ H ₁₄ O ₂	67,57	9,93	67,81	10,02
III e	CH(CH ₃) ₂	118—122/6	40	C ₈ H ₁₄ O ₂	67,57	9,93	67,45	10,05
III f	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	121—126/6	42	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19	10,32	69,07	10,41
III g	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	131—135/6	43	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19	10,32	69,32	10,15
III h	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	96—99/6	32	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19	10,32	68,91	10,11
III i	C(CH ₃) ₃	78—79/6	25	C ₈ H ₁₆ O ₂	69,19	10,32	68,85	10,15
III j	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	89—92/3	44	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	70,54	10,66	70,46	10,57
III k	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	102—105/2, 5	38	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	70,54	10,66	70,28	10,45
III l	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	126—130/4	43	C ₁₁ H ₂₀ O ₂	71,69	10,94	71,85	11,12
III m	CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	134—136/4	43	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	72,68	11,18	72,78	11,29
III n	CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	155/5	56	C ₁₃ H ₂₄ O ₂	73,53	11,39	73,38	11,30

a) Rendements calculés par rapport aux acides III

Partie Expérimentale

Allyl Malonate d'Éthyle (I=IIa)—Selon la technique d'Adams *et al.*,⁹⁾ on prépare à partir du bromure d'allyle et du malonate d'éthyle.

Alcoyl-allyl Malonate d'Éthyle (IIb—n)—Selon la technique analogue à celle utilisée pour obtenir I, on traite 40 g (0,2 mole) de I et 0,21 mole d'halogénure d'alcoyle (on utilise généralement des bromures d'alcoyles, sauf iodures de méthyle et d'éthyle) en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol. On obtient ainsi les ester IIb—n que l'on purifie par distillation sous vide (Tableau I).

Acides Alcoyl-2 Δ^4 -Penténoïques (IIIa—n)—On chauffe à ébullition pendant 2 h, 10 g d'ester IIa—n dans 20 ml de solution de potasse à 50% additionnée d'une petite quantité d'éthanol pour faciliter la dissolution de l'ester. Après refroidissement, on acidifie par l'acide chlorhydrique (acide au Rouge Congo) et extrait à l'éther, puis on sèche la couche organique, évapore le solvant et maintient le résidu à environ 170—175° pour compléter la décarboxylation en mono-acide du type III. Les acides IIIa—n ainsi formés peuvent être purifiés par distillation sous pression réduite (Tableau I).

Alcoyl-3 δ -Lactones (VIa—n) à partir des Acides IIIa—n—A un mélange de 5,7 g (0,5 mole) de borohydrure de sodium, 28,1 g (0,4 mole) de méthyl-2 Δ^2 -butène et 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute petit à petit, sous le courant d'azote, avec agitation mécanique, à environ 0°, 2,8 g (0,2 mole) d'éthérate de trifluorure de boron. On continue l'agitation pendant 1 h à 0°, puis ajoute 0,1 mole d'acide IIIa—n et laisse monter progressivement la température du mélange réactionnel jusqu'à celle ambiante. On traite ensuite avec une solution constituée de 67 ml de soude diluée à 3-N et 33 ml de peroxyde d'hydrogène à 30%. Après décantation de la couche de tétrahydrofurane, on acidifie la couche aqueuse par l'acide chlorhydrique et épuise avec l'éther. La couche étherée donne, après séchage et évaporation du solvant, les acides hydroxylés V, que l'on chauffe, sans purification, dans l'acide chlorhydrique dilué pendant 20 minutes. Après refroidissement, on extrait à l'éther, puis traite selon l'usage pour obtenir les alcoyl-3 δ -lactones (VIa—n). La réctification sous vide donne les produits purs (Tableau II).

9) Les spectres infrarouges des δ -lactones (cm⁻¹): 1740 (C=O), 1240, 1110, 1075, 1048, 1028, 930; T.H. Parliament, M.W. Parliament, et I.S. Fagerson, *Chem. Ind.* (Londres), 1966, 1845.