

76. Réactivité de dérivés des acides acétoacétique et γ-chloroacétoacétique envers l'ion cyanure Réarrangement conduisant à de nouvelles iminopyrrolinones

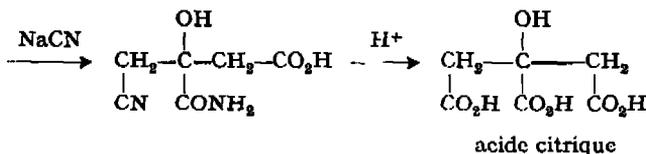
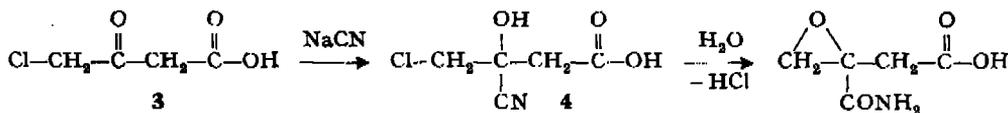
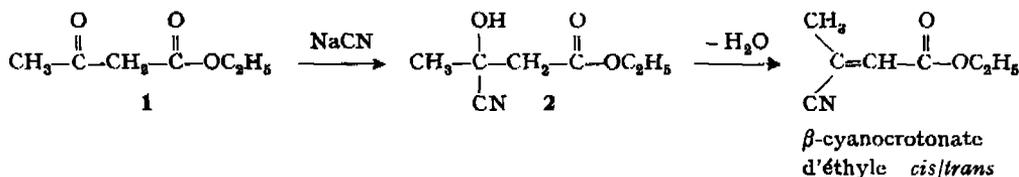
par Jean-Marie Adam

CIBA-GEIGY SA, Division Colorants – Recherche et Développement
 CH 4002 Bâle, Suisse

(5. XI. 74)

Résumé. Lors d'essais de substitution de l'atome de chlore du chloro-4-acétoacétate d'éthyle 5 et du chloro-4-acétoacétanilide 6 par l'ion cyanure, il a été montré que dans les conditions expérimentales décrites la substitution n'intervient en aucun cas. 5 conduit par dimérisation à la bis(éthoxycarbonyl)-2,5-cyclohexanedione-1,4 7, et 6 conduit intermédiairement à la cyanhydrine 8 qui se réarrange en Oxo-2-hydroxyméthyl-4-imino-5-Δ³-N-phénylpyrroline 13 puis en Oxo-2-hydroxy-méthyl-4-phénylimino-5-Δ³-pyrroline 10. Ce réarrangement n'a pas été constaté dans le cas de l'acétoacétanilide 14 qui conduit, dans les mêmes conditions, intermédiairement à la cyanhydrine 15 puis à ses dérivés d'hydrolyse. Les structures chimiques ont été établies par les méthodes physiques habituelles, en particulier par ¹³C-RMN., et confirmées, dans le cas des composés 13 et 10 par analyse aux rayons X.

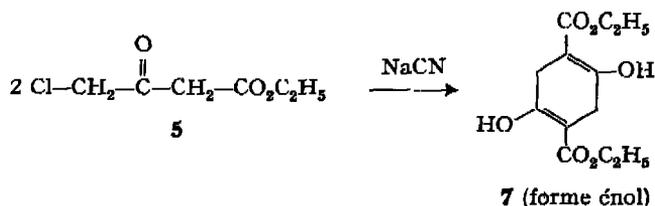
L'action de l'ion cyanure sur les dérivés de l'acide acétoacétique, chlorés et non chlorés en position 4 n'a fait l'objet que de quelques travaux concernant l'acétoacétate d'éthyle 1 [1] et l'acide chloro-4-acétoacétique 3 [2] qui conduisent tous deux, dans un premier temps, aux cyanhydrines correspondantes 2 et 4 :



Le cas de l'acide chloro-4-acétoacétique 3 montre que la réaction de formation de la cyanhydrine prévaut sur celle de substitution du chlore.

Une étude analogue menée sur le chloro-4-acétoacétate d'éthyle **5** et plus particulièrement sur le chloro-4-acétoacétanilide **6** a confirmé en partie ce résultat: à savoir qu'aucun dérivé de substitution cyané en position 4 n'a été obtenu (ces dérivés auraient pu constituer des intermédiaires intéressants pour la synthèse de nouvelles pyrimidines et pyridones) mais cette étude a prouvé en outre l'existence de réactions secondaires menant à des produits non moins intéressants.

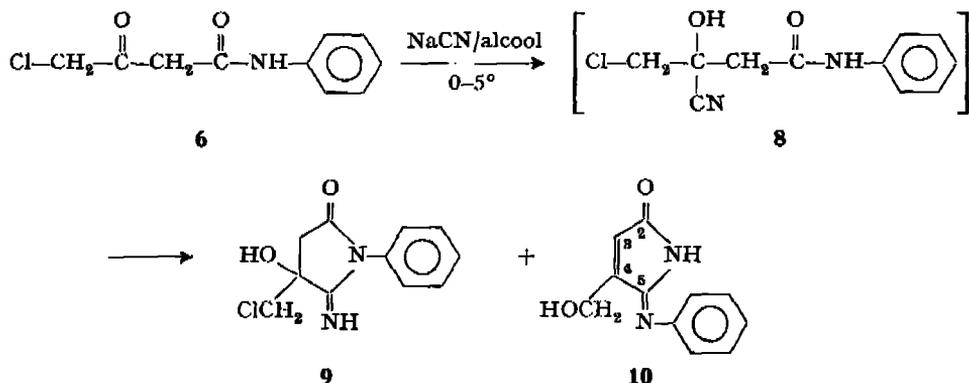
Le chloro-4-acétoacétate d'éthyle **5** [3] a donné comme produit principal de la réaction avec le cyanure de sodium la bis(éthoxycarbonyl)-2,5-cyclohexanedionc-1,4 **7** résultant d'une condensation bimoléculaire avec perte de deux molécules d'acide chlorhydrique:



Cette condensation, déjà connue [4] en présence d'agents basiques tels que le phénolate de sodium, la soude diluée, l'ammoniaque, l'acétate de potassium, le malonate de sodium disodé, la diéthylamine et le phtalimide de potassium s'explique par la forte basicité du cyanure; elle prévaut sur la formation de cyanhydrine qui n'a pas été observée.

L'étude de l'action du cyanure de sodium dans diverses conditions de solvant et de température sur le chloro-4-acétoacétanilide **6** [3] a conduit à des produits nouveaux du type iminopyrrolinone résultant d'une série de réarrangements intramoléculaires dont la phase première serait **8**, la cyanhydrine de **6**.

A basse température, dans l'éthanol, **6** réagit avec le cyanure de sodium pour conduire aux dérivés **9** et **10** facilement séparables par différence de solubilité dans l'éthanol:



La structure de **9** et **10** a été établie par spectroscopie IR. et ^1H -RMN. (fig. 1). La position du noyau aromatique (forme imino pour **9** ou phénylimino pour **10**) a pu être fixée sans ambiguïté par corrélation des spectres ^{13}C -RMN. avec ceux de substances modèles (fig. 2).

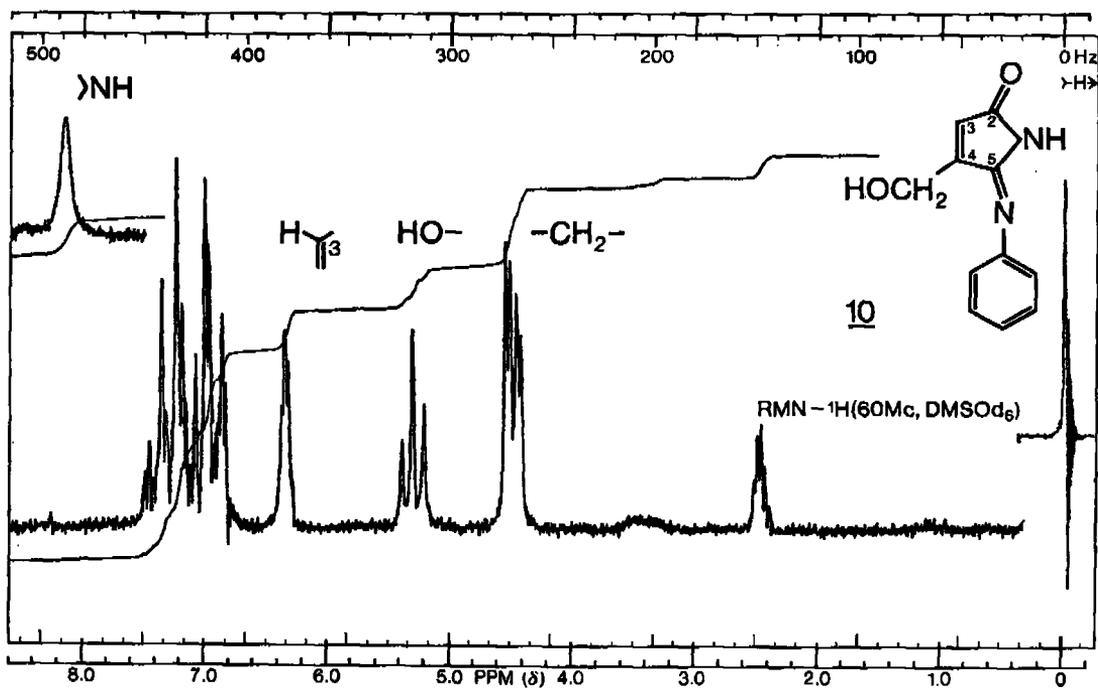
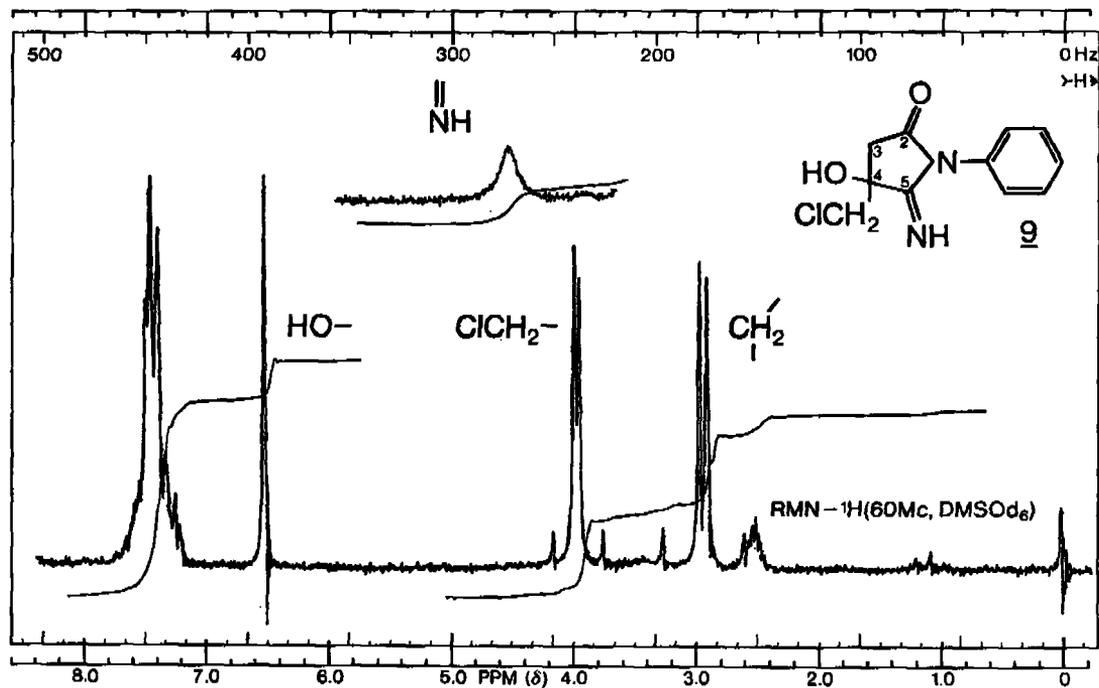


Fig. 1. Spectres ¹H-RMN. des composés 9 et 10

En spectroscopie IR. (nujol) on note l'absence de la bande $\nu(\text{C}\equiv\text{N}) \sim 2200 \text{ cm}^{-1}$ pour les produits **9** et **10**, d'autre part la bande carbonyle de **9** $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1755 \text{ cm}^{-1}$ et celle de **10** $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1732 \text{ cm}^{-1}$ excluent la présence de **8** ($\nu(\text{C}=\text{O}) = 1665 \text{ cm}^{-1}$ (bande amide 1)).

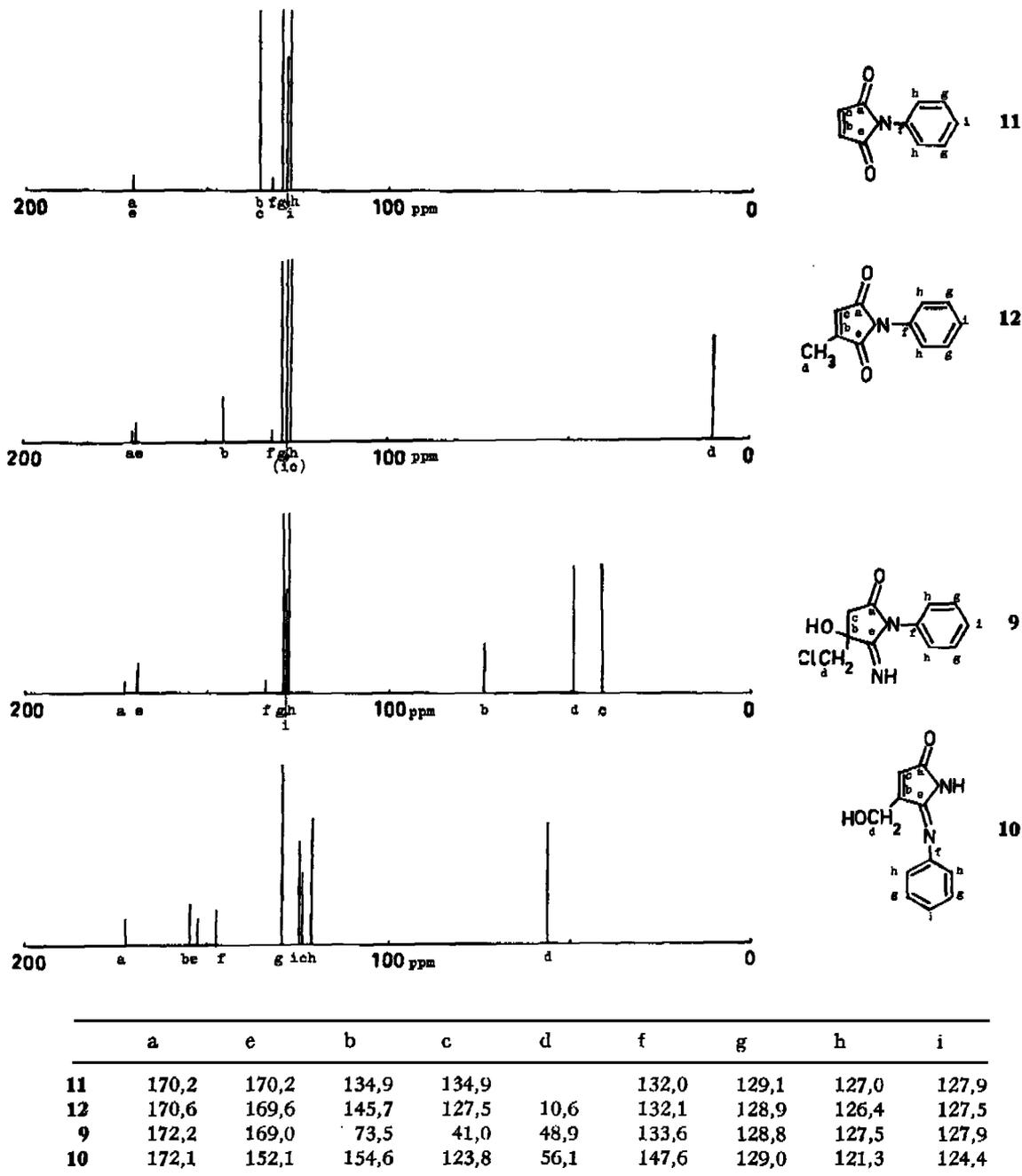


Fig. 2. Spectres ^{13}C -RMN. Tableau de corrélation des déplacements chimiques

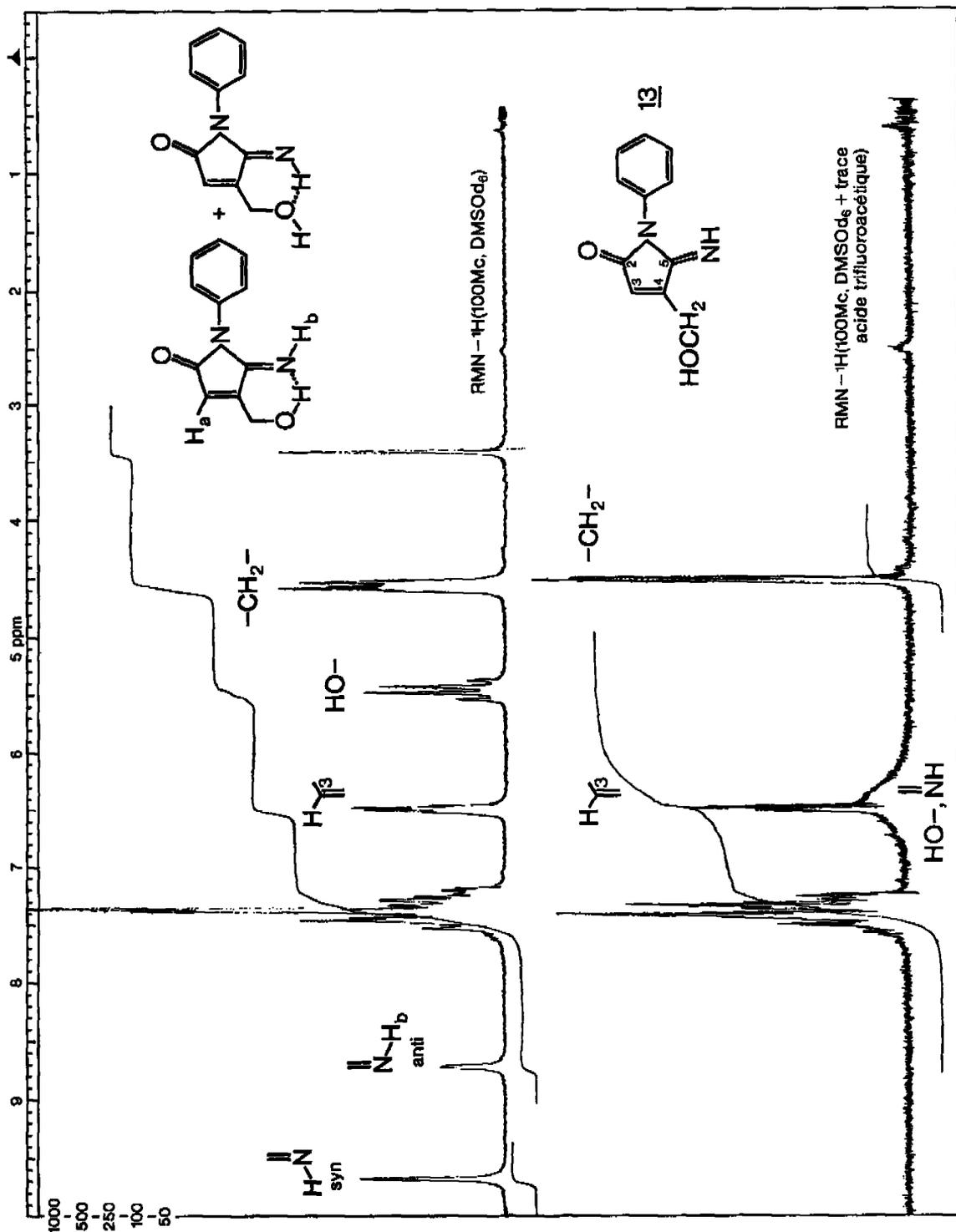
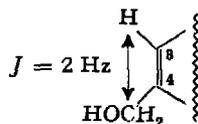


Fig. 3. ¹H-NMR. du composé **13** (100 MHz, (CD₃)₂SO + Traces de CF₃COOH)

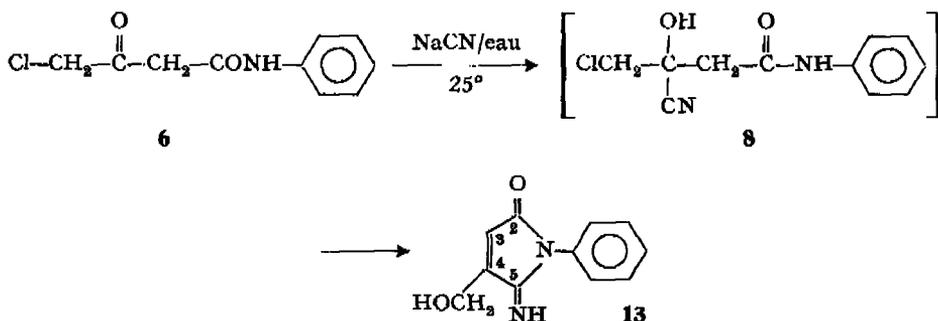
Dans les spectres $^1\text{H-RMN}$. de **9** (DMSO-d_6) on distingue les deux groupes $\text{C-CH}_2\text{-C}$ (2,90 ppm) et $\text{C-CH}_2\text{Cl}$ (3,92 ppm). Dans ceux de **10** on trouve des signaux correspondant à un groupe $\text{O-CH}_2\text{-C(4)}$ à 4,5 ppm ($d \times d$) couplé d'une part avec un proton vinylique H-C(3) à 6,35 ppm (t , $J = 2$ Hz) et d'autre part avec un groupe -OH à 5,33 ppm (t , $J = 6$ Hz) (ce dernier couplage disparaît par échange avec le deutérium). Ceci rend bien compte de la structure partielle:



Les $^{13}\text{C-RMN}$. (DMSO-d_6) ont permis de distinguer entre les formes imino de **9** et phénylimino de **10**. Comme le montre le schéma de corrélation de la fig. 2, les déplacements chimiques des C aromatiques C(f), C(g), C(h), C(i) des substances modèles **11** et **12** sont beaucoup plus voisins de ceux de leurs homologues de **9** que de ceux de **10**.

La structure de **10** et plus particulièrement la position du noyau aromatique, a été confirmée par les rayons X (cf. partie expér.).

A température ambiante dans l'eau¹⁾ **6** réagit très vite avec le cyanure de sodium pour conduire exclusivement à **13**:



13 montre en spectroscopie IR. (nujol) une bande carbonyle $\nu(\text{C=O}) = 1738 \text{ cm}^{-1}$ indiquant une structure cyclique. Les spectres $^1\text{H-RMN}$. (DMSO-d_6) montrent (fig. 3) la coexistence des formes imines *syn* (9,72 ppm) et *anti* (8,74 ppm) dans le rapport 2:1. Ceci est dû au fait que le DMSO ralentit considérablement l'échange du proton des fonctions $=\text{NH}$ et -OH ; c'est pourquoi on observe les couplages $J = 6$ Hz ($\text{-CH}_2\text{-OH}$) et $J = 0,5$ Hz ($\text{H}_a\text{-H}_b$). Par addition d'une trace d'acide trifluoroacétique cet échange s'accélère et l'on n'observe plus que le spectre moyen avec disparition de ces deux couplages.

Comme pour **10**, la structure de **13** a été confirmée par les rayons X fixant avec certitude la position du noyau aromatique (cf. partie expér.).

L'obtention à froid des produits **9** et **10** et à température plus élevée de **13** (en mélange avec **10** suivant le solvant) suggère que **13** est intermédiaire entre **9** et **10** d'où le mécanisme possible du schéma 1. La basicité du cyanure n'ayant pas encore réagi

¹⁾ A température ambiante dans l'éthanol cette même réaction conduit rapidement à un mélange de **13** et de **10**.

catalyserait la formation de l'époxyde 9' (non isolé) ainsi que la transposition 13 → 10 analogue à une transposition de *Dimroth* [5]. Cette hypothèse est confirmée par le fait que 9 et 13 traités séparément avec un excès de cyanure de sodium conduisent tous deux à 10.

Schéma 1. Mécanisme du réarrangement

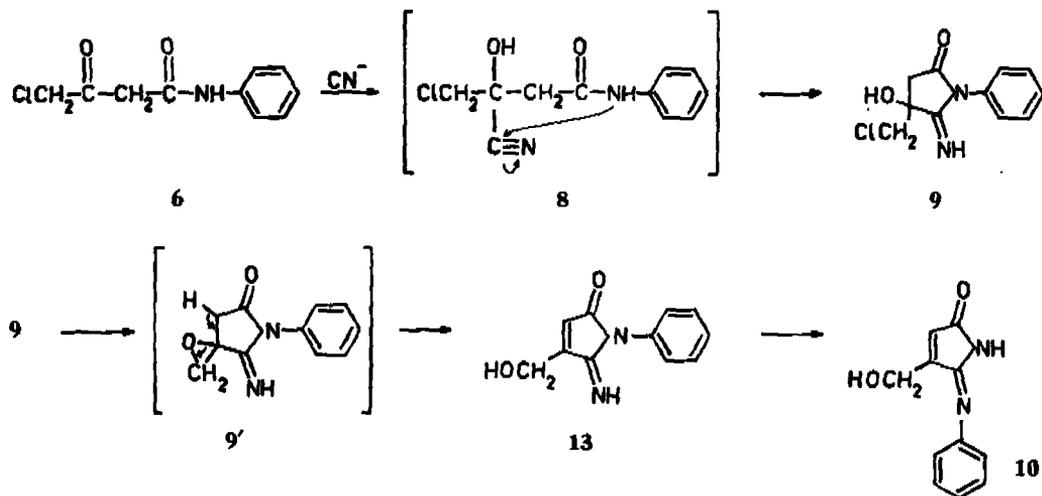


Schéma 2

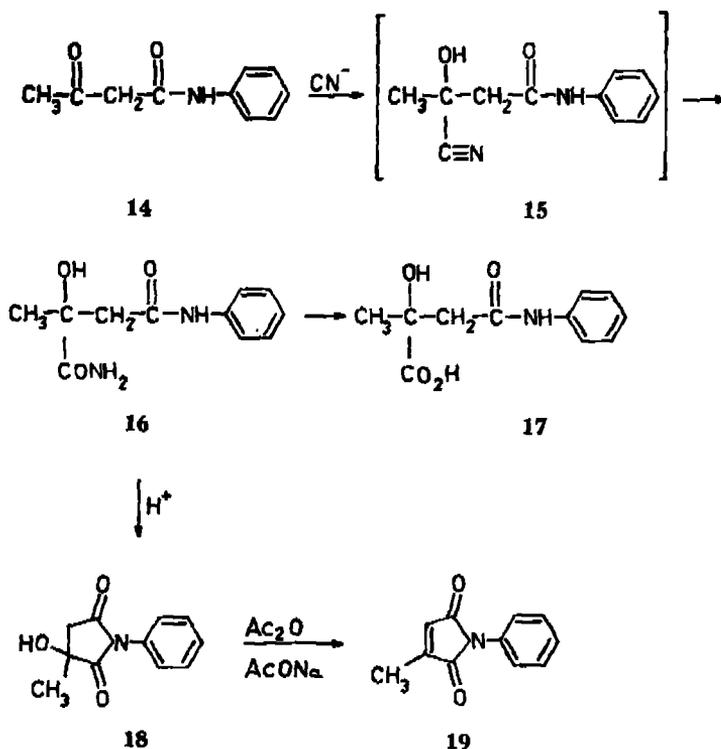
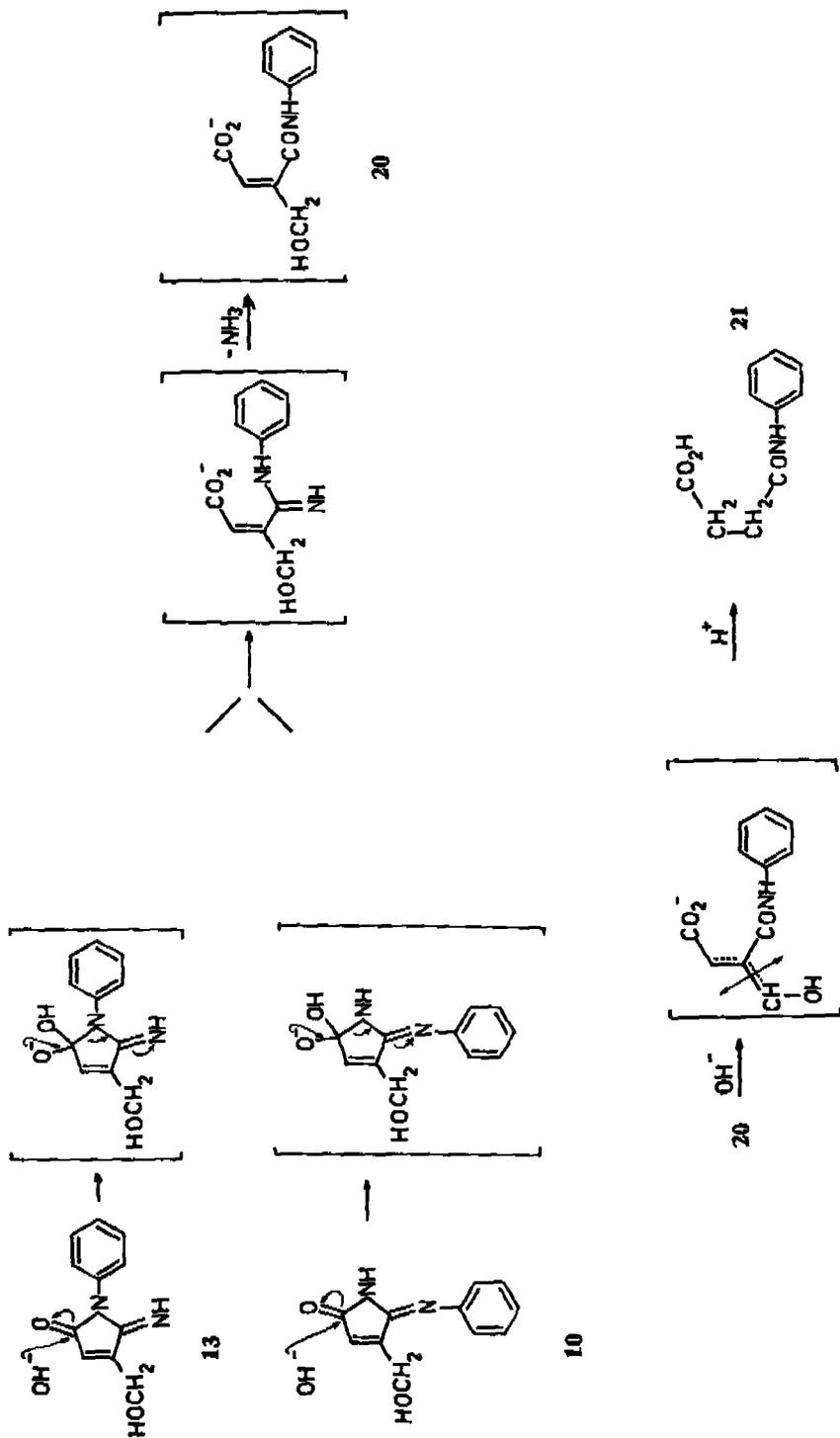


Schéma 3. Dégradation alcaline des composés 10 et 13



Ce réarrangement n'a pas été observé dans le cas de l'acétoacétanilide **14**: traité par le cyanure de sodium dans les mêmes conditions que **6**, **14** se transforme, intermédiairement, en la cyanhydrine **15** non isolée, mais celle-ci s'hydrolyse rapidement en amide **16** (schéma 2). **16** s'hydrolyse à son tour facilement en **17** et se cyclise en milieu acide en dioxo-2,5-hydroxy-4-méthyl-4-N-phénylpyrrolidine **18**. **18** chauffé avec de l'anhydride acétique et de l'acétate de sodium se déshydrate en **19** identique au produit de référence **12** préparé selon la méthode de *Anschütz* [6] à partir de l'anhydride citraconique et de l'aniline.

Cette différence de réactivité entre **6** et **14** laisse supposer que le groupe $-\text{CH}_3$ de **14** fait décroître le caractère électropositif du carbone de la fonction $-\text{CN}$ empêchant la cyclisation et favorisant l'hydrolyse alors que le groupe $-\text{CH}_2\text{Cl}$ de **6** plus électronégatif provoque l'effet inverse.

La dégradation alcaline des deux isomères **10** et **13** conduit au même produit principal **21** (monoanilide de l'acide succinique) (schéma 3) identique à la substance de référence synthétisée selon la méthode de *Koller* [7] à partir de l'anhydride succinique et de l'aniline. L'intermédiaire **20** qui n'est pas isolé se réarrange en **21** vraisemblablement par migration de la double liaison et hydrolyse alcaline du groupe hydroxyméthylidène et de sa forme formyle tautomère ainsi formée.

Partie expérimentale ^{a)}

Généralités. Les F. ont été déterminés à l'aide d'un appareil *Büchi* et n'ont pas été corrigés (le solvant de cristallisation est mentionné entre parenthèses). Les mesures spectrographiques ont été effectuées par le service de chimie physique de *Ciba-Geigy S.A.* à l'aide des appareils suivants: ¹H-RMN., spectrographes *Varian A60* ou *Varian HA100* avec le TMS comme référence interne (les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et suivis de la multiplicité: *s* = singulet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quartet, *m* = multiplet, de la constante de couplage *J* en Hz, de l'intégration en unité de proton et de l'interprétation du signal); ¹³C-RMN., spectrographe *Varian XL100* avec transformée de *Fourier*, les déplacements chimiques obtenus par découplage sont exprimés en ppm (TMS comme référence interne); SM.: spectrographes *CEC 21-110* ou *CH 7* avec introduction directe (70 eV); IR.: spectrographes *PE 157* ou *PE 457*. Les microanalyses ont été effectuées par le service de chimie analytique de *Ciba-Geigy S.A.*

Bis(éthoxycarbonyl)-2,5-cyclohexanedione-1,4 (**7**). 41,4 g de chloro-4-acétoacétate d'éthyle [3] (**5**) sont dissous dans 140 ml d'acétone et 20 ml d'eau à température ambiante. Après addition de 12,8 g de NaCN (réaction exothermique) on agite encore 2 h à temp. ambiante et l'on filtre. Le précipité est lavé avec un peu d'acétone. Rdt. 21 g. F. 125-125,5° (éthanol), Litt. [4] 125-126°. – ¹H-RMN. (60 MHz, CDCl₃): 1,32 ppm (*t*, *J* = 7 Hz, 6 H: 2 groupes $-\text{CH}_3$); 3,18 ppm (*s*, 4 H: 2 groupes $-\text{CH}_2-$); 4,25 ppm (*q*, *J* = 7 Hz, 4 H: 2 groupes $-\text{OCH}_2-$); 12,27 ppm (*s*, 2 H: 2 groupes $-\text{OH}$ énoles). – SM.: *m/e* 256 (*M*⁺).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (256,26) Calc. C 56,25 H 6,25 O 37,50% Tr. C 56,13 H 6,57 O 36,84%

Oxo-2-chlorométhyl-4-hydroxy-4-imino-5-N-phénylpyrrolidine (**9**). 211,5 g de chloro-4-acétoacétanilide **6** [3] sont suspendus dans 1,5 l d'éthanol ordinaire à 0-5° et additionnés lentement de 54 g de NaCN. Après 72 h d'agitation à 0-5° le milieu réactionnel est filtré. Le précipité est lavé avec 50 ml d'éthanol puis dispersé dans 400 ml d'eau, filtré et lavé avec de l'eau. Rdt. 30 g de **9**. F. 180° (déc.) (éthanol). – IR. (nujol): 1755 cm^{-1} (C=O). – ¹H-RMN. (60 MHz, DMSO-*d*₆): 2,90 ppm

^{a)} Avec la collaboration de Mme G. Rihs pour la détermination de la structure des composés **10** et **13** par les rayons X (laboratoire des rayons X de *Ciba-Geigy S.A.*, Bâle, sous la direction du Dr. R. Müller). Nous remercions les collaborateurs des différents services analytiques pour leur contribution à ce travail.

(*q*, 2 H: C—CH₂—C); 3,92 ppm (*q*, 2 H: —CH₂Cl); 6,5 ppm (*s*, 1 H: —OH); 7,43 ppm (*m*, 5 H arom.); 8,57 ppm (*s*, 1 H: =NH). — ¹³C-RMN. (25,2 MHz, DMSO-d₆): cf. fig. 2.

C₁₁H₁₁ClN₂O₂ Calc. C 55,35 H 4,65 Cl 14,85 N 11,74%
(238,68) Tr. „ 55,44 „ 4,64 „ 15,13 „ 11,62%

Oxo-2-hydroxyméthyl-4-phénylimino-5-Δ³-pyrroline (10). Le filtrat alcoolique précédant est concentré de moitié, versé dans 2 l d'eau et extrait 3 fois avec 2 l d'éther. L'évaporation à sec de la phase étherée donne 133 g de **10**. F. 117–119° (chloroforme). — IR. (nujol): 1732 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-RMN. (60 MHz, DMSO-d₆): 4,5 ppm (*d* × *d*, *J* = 6 Hz, *J* = 2 Hz, 2 H: O—CH₂—C(4)); 5,33 ppm (*t*, *J* = 6 Hz, 1 H: —OH); 6,35 ppm (*t*, *J* = 2 Hz, 1 H: HC(3)=); 7,13 ppm (*m*, 5 H arom.); 10,14 ppm (*s*, 1 H: NH). — ¹³C-RMN. (25,2 Hz, DMSO-d₆): cf. fig. 2. — SM.: *m/e* 202 (*M*⁺); 185 (*M*⁺ — NH₂); 173 (*M*⁺ — ClHO); 145 (173 — CO); 93 (C₆H₅NH₂⁺).

C₁₁H₁₀N₂O₂ Calc. C 65,34 H 4,98 N 13,85 O 15,82%
(201,21) Tr. „ 65,06 „ 5,04 „ 14,09 „ 15,91%

Oxo-2-acétoxyéthyl-4-phénylimino-5-Δ³-pyrroline (10a). 1 g de **10** est dissous à 0° dans 10 ml de pyridine anhydre et additionné de 5 ml d'anhydride acétique. Après 48 h de contact à temp. ambiante l'excès d'anhydride acétique est décomposé par du méthanol et la solution est versée sur de la glace, neutralisée avec de l'hydrogène carbonaté et extraite au dichlorométhane. La phase organique est concentrée, et l'acétate brut est purifié sur colonne de silicagel (éluant: chloroforme). Rdt.: 600 mg. F. 95–96° (éther). — IR. (nujol): 1739 cm⁻¹ et 1724 cm⁻¹ (CH₃CO et CO). — RMN. (60 MHz, DMSO-d₆): 2,13 ppm (*s*, 3 H: CH₃CO—); 5,08 ppm (*d*, *J* = 2 Hz, 2 H: —CH₂—O); 6,5 ppm (*t*, *J* = 2 Hz, 1 H: HC(3)=); 7,22 ppm (*m*, 5 H arom.); 10,35 ppm (*s*, 1 H: NH).

C₁₃H₁₃N₂O₃ Calc. C 63,92 H 4,95 N 11,47 O 19,65%
(244,24) Tr. „ 63,68 „ 5,02 „ 11,46 „ 19,98%

N-Phénylcarbamate de 10 (10b). 2 g de **10** sont dissous dans 50 ml de benzène anhydre et 20 ml d'éther anhydre et additionnés de 3 ml d'isocyanate de phényle. Après 72 h de reflux il cristallise à froid 2,5 g de **10b** que l'on essore. F. 154–156° (benzène). — ¹H-RMN. (60 MHz, DMSO-d₆): 5,16 ppm (*d*, *J* = 2 Hz, 2 H: —CH₂—O); 6,48 ppm (*t*, *J* = 2 Hz, 1 H: HC(3)=); 7,23 ppm (*m*, 10 H arom.); 9,88 ppm (*s*, 1 H: NH); 10,47 ppm (*s*, 1 H: NH).

C₁₈H₁₆N₂O₃ Calc. C 67,20 H 4,70 N 13,10 O 14,95%
(321,34) Tr. „ 67,2 „ 4,7 „ 13,2 „ 14,9 %

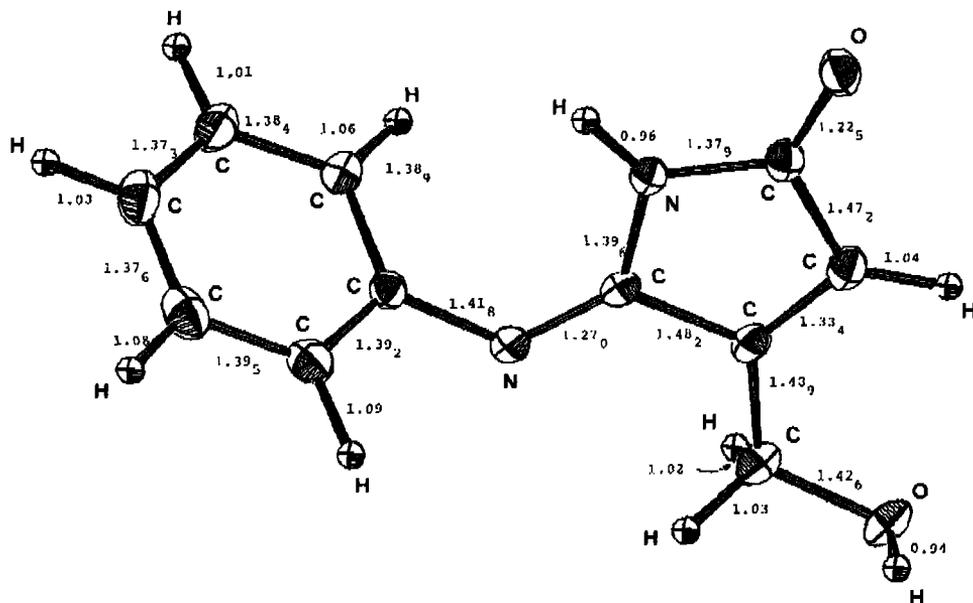


Fig. 4. Structure cristalline de **10** avec la longueur des liaisons (Å)

Dioxo-2,5-méthyl-4-hydroxy-4-N-phénylpyrrolidine (18). 25,8 g de **16** sont portés à reflux 4 h dans 200 ml d'eau. **18** cristallise à froid. Rdt.: 10,5 g. F. 162-164° (éthanol). - ¹H-RMN. (60 MHz, DMSO-d₆): 1,52 ppm (s, 3 H: -CH₃); 2,9 ppm (q, 2 H: -CH₂-); 6,12 ppm (s, 1 H: -OH); 7,38 ppm (m, 5 H arom.). - SM.: m/e 205 (M⁺); 187 (M⁺ - H₂O); 177 (M⁺ - CO); 119 (C₆H₅NCO⁺); 58 (CH₃C⁺(OH)CH₂); 43 (CH₃CO⁺).

C₁₁H₁₁NO₃ (205,22) Calc. C 64,30 H 5,41 N 6,83% Tr. C 64,18 H 5,25 N 6,78%

Dioxo-2,5-méthyl-4-Δ²-N-phénylpyrroline (19). 2 g de **18** sont portés à reflux 2 h dans 20 ml d'anhydride acétique avec 2 g d'acétate de sodium anhydre. Le mélange réactionnel est alors refroidi, versé dans de l'eau glacée et extrait à l'éther. Après évaporation de l'éther il précipite 1,2 g de **19**. F. 96-97° (éthanol) (échantillon de référence **12** [6], F. 97-98° (éthanol), Litt. [8] 98-99°).

Acide N-phényl-succinamique (21). 2 g de **10** (ou de **13**) sont portés 1/2 h à reflux dans 10 ml de KOH 18%. La solution qui dégage une forte odeur d'ammoniac est refroidie et extraite à l'éther pour éliminer les produits neutres. Les eaux sont acidifiées à pH 4 avec de l'acide sulfurique et extraites à nouveau à l'éther. Après évaporation on obtient 0,9 g de **21**. F. 143-145° (eau) (échantillon de référence [7] F. 144-145°). - ¹H-RMN. (60 MHz, acétone-d₆): 4,33 ppm (s, 4 H: -CH₂-CH₂-); 7,33 ppm (m, 5 H arom.); 9,13 (s, 1 H: -NH).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. Th. Bucherer, *Grolee*, Chem. Ber. 39, 1227 (1906); D. T. Mowry, A. G. Rossow, J. Amer. chem. Soc. 67, 927 (1945); H. Henecka, *Chemie der β-Dicarbonylverbindungen*, Springer-Verlag, 1950, Berlin, p. 205.
- [2] Brevet Ethyl Corp., NL 7 211 285 (18.8.71).
- [3] C. W. Hurd, J. L. Abernethy, J. Amer. chem. Soc. 62, 1147 (1940).
- [4] Sommelet, Couroux, Bull. Soc. chim. France 29, 402 (1921).
- [5] D. J. Brown, *Nature* 189, 828 (1961); J. Goerdeler, W. Roth, Chem. Ber. 96, 534 (1963); D. J. Brown, *Mechanism of Molecular Migration*, ed. B. S. Thyagarajan, Interscience-Wiley, New York, 1969, vol. 1, p. 209.
- [6] R. Anschütz, F. Reuter, *Liebigs Ann. Chem.* 254, 129 (1889).
- [7] G. Koller, Chem. Ber. 37, 1598 (1904).
- [8] Beil. 21, 407.
- [9] A computer programme for the automatic solution of crystal structures by P. Main and M. H. Woolfson, University of York.

77. Steroids

Part I

Selective Hydrogenation of Ergosterol and its Acetate

by Wadie Tadros and Adel Louis Boulos

Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Cairo, Giza, Egypt

(14. VIII. 74)

Summary. Selective hydrogenation of ergosterol or its acetate in solution in different solvents over Raney nickel to give 5α-ergosta-7, 22-dien-3β-ol or its acetate can be controlled by the addition of paraformaldehyde, acetaldehyde, benzaldehyde, 4-dimethylaminobenzaldehyde, and dimethylaniline, the latter 2 giving the best yield. When using pure solvents 5α-ergost-7-en-3β-ol or its acetate can be obtained in almost quantitative yield.

Selective catalytic hydrogenation of ergosterol (I) or its acetate (IV) in ethyl acetate over Raney nickel to give γ-ergostenol or its acetate (resp. III and VI)