

## 199. Synthèse de la diméthyl-4,4-dihydrofuranedione-2,3

par Christian Fizet

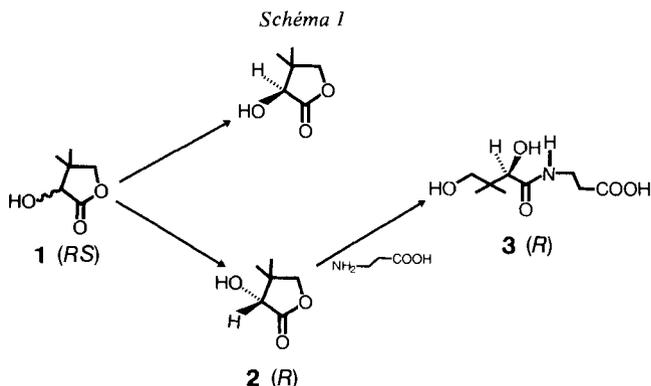
Service de recherche du Département Vitamines et Chimie Fine, F. Hoffmann-La Roche & Cie S.A.,  
CH-4002 Bâle

(2.VII.82)

### Summary

4,4-Dimethyl-dihydro-2,3-furanedione (**4**), an intermediate in the synthesis of (+)-D-pantothenic acid, is obtained in good yield from readily available substances such as isopropyl chloride, diethyl oxalate and formaldehyde, without oxidative conditions.

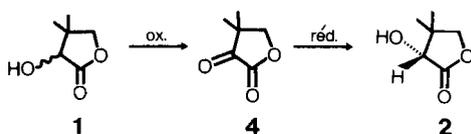
L'acide (+)-D-pantothénique (**3**), vitamine du groupe B, ainsi que ses dérivés, sont obtenus par condensation de la  $\beta$ -alanine (ou de ses sels) sur la (-)-D- $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ , $\beta$ -diméthyl- $\gamma$ -butyrolactone (**2**) (configuration *R*), celle-ci provenant de la résolution du mélange racémique **1** (Schéma 1).



La possibilité d'une réduction microbologique [1] [2] ou d'une réduction catalytique énantiosélective [3] de la diméthyl-4,4-dihydrofuranedione-2,3 (**4**) en hydroxylactone **2**, permettant d'éviter la résolution du racémate **1**, donne un intérêt particulier à la recherche d'une voie d'accès à l'oxolactone **4** (Schéma 2).

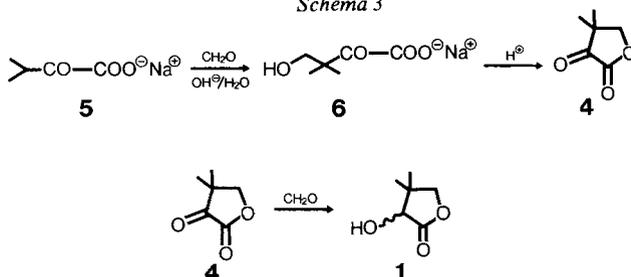
La lactone **4** est généralement obtenue par oxydation du racémate **1**. Le *N*-bromosuccinimide [4], le tétraacétate de plomb [5], l'acide chromique [6] ou plus récemment le brome [7] ont été utilisés. Les rendements sont souvent faibles et les

Schéma 2



prises en œuvre parfois délicates. En 1942, *Kühn & Wieland* [2] synthétisèrent la lactone **4** à partir d'acide diméthylpyruvique et de formaldéhyde; le rendement était moyen et la pureté du produit discutable. Ayant repris ce schéma réactionnel, nous avons cependant obtenu un rendement approchant 90% en produit pur (*Schéma 3*). Le composé de départ est le sel de sodium de l'acide diméthylpyruvique (**5**); la vitesse d'addition et la quantité de formaldéhyde (solution à 37%) sont

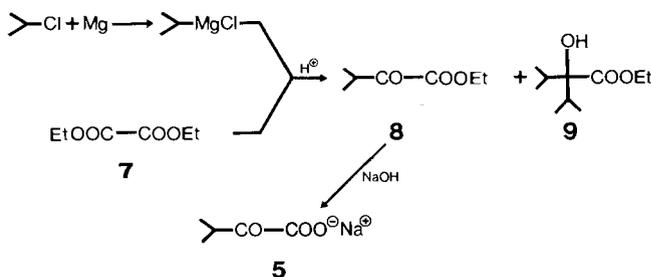
Schéma 3



parfaitement contrôlées; la base utilisée doit être le carbonate de potassium, en excès; la température de réaction doit être maintenue aux environs de 40°. Ces conditions permettent de limiter au maximum la formation de l'hydroxylactone **1** provenant de la réduction de **6** ou de **4** par le formaldéhyde. Le produit brut de la réaction (100%) contient néanmoins environ 3% de **1** qui est éliminé par extraction sélective à pH 7-8. A de tels pH en effet, l'oxolactone **4** est entièrement sous la forme du sel de l'acide correspondant **6** et reste dans la phase aqueuse.

L'acide diméthylpyruvique (ou son sel de sodium) était jusqu'à présent d'accès difficile [8]. Certains analogues avaient été synthétisés par *Wieland* en 1948 [9]

Schéma 4



avec de très mauvais rendements. En appliquant le schéma réactionnel proposé par *Wieland* et après étude des différents paramètres de la réaction, nous avons obtenu le sel **5** avec un rendement de 85% (*Schéma 4*) à partir d'oxalate d'éthyle (**7**) et de chlorure d'isopropyle<sup>1</sup>).

Le chlorure d'isopropylmagnésium réagissant une seconde fois sur l'ester formé **8**, il est nécessaire de le verser dans la solution d'oxalate d'éthyle (et non l'inverse) pour limiter la formation de l'hydroxy-ester **9**. Le rendement en ester **8** est fonction de la quantité de *Grignard* engagée et il passe par un maximum, ce que laissent prévoir les particularités de ce système de réactions consécutives. La quantité optimale de chlorure d'isopropyle est voisine de 1,27 équivalents dans les conditions décrites, et une quantité supérieure augmente la quantité d'hydroxy-ester **9** au détriment de l'oxo-ester **8** (*Fig.*). Il est important d'effectuer la réaction dans un mélange chlorure de méthylène/éther, afin d'éviter une prise en masse du milieu en cours de réaction. L'utilisation d'éther seul entraîne une diminution sensible du rendement en ester **8** et parallèlement une augmentation des quantités du produit secondaire **9**; le rapport des constantes de vitesse des réactions  $7 \rightarrow 8$  et  $8 \rightarrow 9$  est donc plus défavorable dans de telles conditions.

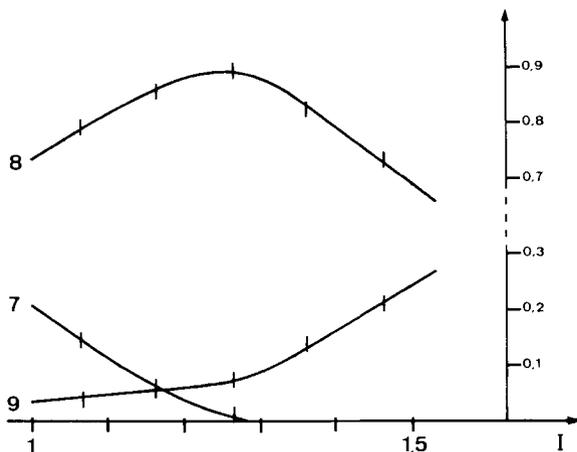


Figure. Variations des quantités en composés **7**, **8** et **9** dans le produit brut, en fonction du chlorure d'isopropyle (**I**) utilisé. Ces valeurs sont exprimées en mol, la quantité initiale de **7** étant égale à 1 (voir partie expérimentale)

Les conditions de pH et de température de saponification du produit brut sont telles que l'hydroxy-ester **9** reste stable et peut donc être extrait facilement du milieu. La faible quantité d'oxalate de sodium provenant de **7** (1 à 2% lorsque le rendement en **8** est maximal) est éliminée lors de la purification du produit final **5**.

Monsieur *A. Frederich* est remercié pour la collaboration au travail expérimental.

<sup>1</sup>) Ce procédé conduisant à la diméthyl-4,4-dihydrofuranedione-2,3 (**4**) à partir d'oxalate d'éthyle (**7**) a fait l'objet d'un dépôt de brevet [10]. Postérieurement à ce dernier, différentes synthèses d'*α*-oxo-esters ont été publiées [11].

## Partie expérimentale

Les points de fusion (F.) ont été déterminés en tubes capillaires (appareil *Buchi*, type *Tottoli*). Les spectres IR. et RMN. des produits sont comparés à ceux de substances de référence, enregistrés dans les mêmes conditions. Les réactions sont effectuées sous atmosphère inerte (argon).

*Méthyl-3-oxo-2-butyrate d'éthyle* (**8**). La réaction est effectuée sous argon. A une suspension agitée de 31,5 g (1,3 at-g) de tournure de Mg dans 125 ml d'éther absolu, on ajoute en 1 h environ 99,5 g (1,27 mol) de chlorure d'isopropyle en solution dans 60 ml d'éther absolu. La température passe lentement de 36° à 60°. Le mélange est ensuite maintenu à 50° durant 1 h, puis légèrement refroidi avant d'être rapidement transféré dans une ampoule à brome, sous argon. Ce mélange est additionné en 2 h et sous forte agitation à une solution de 146,1 g d'oxalate d'éthyle (1 mol) dans 100 ml d'éther absolu et 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> maintenue entre -10° et +5°. On agite encore 15 min. à cette température avant d'ajouter lentement 290 ml HCl 4N (pH ≈ 2). Le mélange est alors limpide et la phase organique peut être séparée. La phase aqueuse est à nouveau lavée avec 300 ml d'éther. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 250 ml d'une solution saturée de NaCl puis séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Le solvant est évaporé sous vide. On obtient 160 g d'une huile légèrement jaunée contenant 127 à 132,5 g<sup>2</sup> (88–92%) d'ester **8**. Ce produit brut sera directement saponifié.

*Sel de sodium de l'acide diméthylpyruvique* (**5**). Une émulsion de 160 g d'ester **8** ci-dessus dans 150 ml d'eau est refroidie sous agitation à 5°. On ajoute alors lentement une solution à 30% de NaOH jusqu'à obtention d'un pH sensiblement constant de 10. Le mélange est lavé à l'éther (2 × 200 ml) avant d'être évaporé sous vide. Le résidu blanc est séché 3 h à 60° sous vide poussé. On obtient ainsi 124 à 130 g (90–94%) de sel **5** (brut) contenant encore 2,5% d'eau. F. 219–222°.

*Purification du sel de sodium de l'acide diméthylpyruvique* (**5**). On agite 100 g du sel brut ci-dessus 10 min. dans 400 ml de méthanol à reflux. Après refroidissement, le mélange est filtré (filtration parfois difficile). Le filtrat est concentré sous vide partiel jusqu'à environ 200 ml. On ajoute alors, sous agitation, 500 ml d'éther puis refroidit à 5–10°. Le produit est essoré, lavé avec un peu d'éther et enfin séché. On obtient 80 g de poudre blanche, F. 223–226°. La concentration des eaux-mères fournit à nouveau 10 g de produit, F. 222–226°. Les 2 fractions ont des analyses élémentaires correctes et des propriétés spectroscopiques (IR., RMN.) identiques à celles du produit commercial<sup>3</sup>); rendement global 81–85% à partir de l'oxalate d'éthyle.

*Diméthyl-4,4-dihydrofuranedione-2,3* (**4**). A 42,8 g (0,31 mol) de sel de sodium **5** partiellement solubilisé dans 40 ml d'eau, on ajoute sous agitation et en quelques minutes 50 g (0,36 mol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le mélange est porté à 38–40°. On introduit alors, au moyen d'une pompe<sup>4</sup>), 18 ml (en 2 h) puis 7 ml (en 70 min) de formaldéhyde en solution aqueuse à 37% (0,333 mol). Le mélange est maintenu 30 min. à 40° en fin d'opération puis dilué avec 100 ml d'eau et acidifié avec acide chlorhydrique concentré (70 à 75 ml) jusqu'à pH 1,6–1,7. Le milieu est ensuite rendu sensiblement neutre au moyen de NaOH à 20% puis à 2%. L'hydroxylactone **1** ainsi que quelques traces de produits secondaires sont alors extraits en continu à l'éther durant 6 h. La phase aqueuse est séparée et acidifiée avec acide chlorhydrique concentré (pH 1–1,2 constant). Le produit est extrait en continu à l'éther durant 12 h. Après séchage et évaporation sous vide du solvant, on obtient 38,5 g d'une huile qui cristallise au refroidissement<sup>5</sup>). Par l'intermédiaire d'un réfrigérant, on ajoute rapidement 40 ml d'éther au produit brut fondu. Le mélange est agité, alors que la chaleur de cristallisation porte l'éther à reflux. Après refroidissement, les cristaux sont essorés et rapidement rincés avec un mélange éther/éther de pétrole. On obtient 33 g de lactone **4**, F. 67,5–69°. La concentration des eaux-mères fournit à nouveau 1,5 g de produit, F. 67–68,5°. Le rendement est de 87% en produit de propriétés spectroscopiques (IR., RMN.) identiques à celles d'un échantillon préparé par oxydation de l'hydroxylactone **1** [6]. La pureté (CG.<sup>6</sup>) est de 99,5%.

2) Valeurs obtenues par CG. [Colonne 70° (*Carbowax* 20 M), injecteur 230°, détecteur 300°, étalon interne: caproate d'éthyle].

3) *Fluka* no. 68253.

4) Le formaldéhyde doit être introduit de façon régulière et, si possible, avec une vitesse décroissante, afin de réduire au maximum la quantité d'hydroxylactone **1** formée (dans le cas présent, 9 ml/h puis 6 ml/h).

5) Dans le cas où la première extraction n'est pas effectuée, la masse de produit brut est de 39,5 g environ, dont 1 g d'hydroxylactone **1**.

6) Colonne 100° (*Carbowax* 20 M), injecteur 220°, détecteur 250°, pourcentage en surface.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] *R. P. Lanzillota, D. G. Bradly & K. M. McDonald*, *Appl. Microb.* 27, 130 (1974).
- [2] *R. Kuhn & T. Wieland*, *Chem. Ber.* 75, 121 (1942).
- [3] *K. Achiwa*, *Heterocycles* 9, 1539 (1978); *K. Achiwa*, *Chem. Lett.* 1978, 297; *T. Ojima, T. Kogure, T. Terasahi & K. Achiwa*, *J. Org. Chem.* 43, 3444 (1978); *K. Achiwa*, *Tetrahedron Lett.* 50, 4431 (1977).
- [4] *C. Broquet & J. Bedin*, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* 262, 1891 (1966); *P. F. Kruse, jr., N. Geurkink & K. L. Grist*, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 5796 (1954).
- [5] *S. H. Lipton & F. M. Strong*, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2364 (1949).
- [6] *O. Nagase, Y. Hosokawa & M. Schinuzu*, *Chem. Pharm. Bull.* 17, 398 (1969).
- [7] Brevet J. 5 4088.257, Japan 1979.
- [8] *R. Fischer & T. Wieland*, *Chem. Ber.* 93, 1387 (1960); *F. Weygand, W. Steglich & H. Tanner*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 658, 128 (1962).
- [9] *T. Wieland*, *Chem. Ber.* 81, 314 (1948).
- [10] Schweizerische Patentanmeldung 8017/80.
- [11] *L. M. Weinstock, R. B. Currie & A. V. Lovell*, *Synth. Comm.* 11, 943 (1981); *J. S. Nimitz & H. S. Mosher*, *J. Org. Chem.* 46, 211 (1981); *G. P. Axiotis*, *Tetrahedron Lett.* 1981, 1509; *E. D. Thorsett*, *Tetrahedron Lett.* 1982, 1875.