

Synthèse d'acides acyl-3 ylidène-5 tétroniques

Suzanne Gelin* et Daniel Hartmann

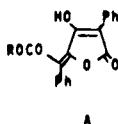
Département de Chimie Organique, Service de Chimie Organique Institut National des Sciences Appliquées, 20, Avenue Albert Einstein 69621 Villeurbanne, France

Reçu le 22 décembre 1975

Une nouvelle méthode générale de synthèse d'acides tétroniques acyl-3 ylidène-5 par transposition basique de carbéthoxy-4 méthyl-5 ylidène-2 (2*H*)furannones-3 est décrite.

J. Heterocyclic Chem., 13, 521 (1976).

Un certain nombre d'acides ylidène-5 tétroniques ont été isolés de lichens (1) ou de moisissures (2). Les plus connus sont les acides vulpinique ($R = \text{CH}_3$) et pulvinique ($R = \text{H}$) **A** dont les synthèses ont été réalisées depuis longtemps par condensation du cyanure de benzyle et de l'oxalate d'éthyle (3).

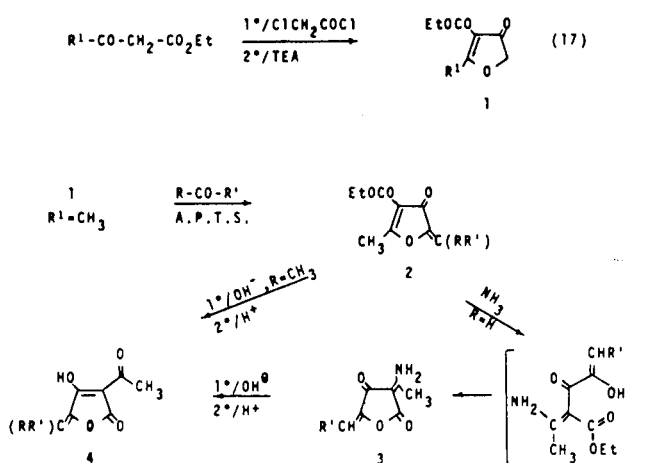


De nombreux brevets ont développé cette méthode (4,5,6,7) en raison de l'intérêt que suscite l'activité physiologique de ces composés (8). La décarboxylation de l'acide pulvinique conduit à la pulvinone (9) déjà obtenue par synthèse (10). Parmi les autres acides ylidène-5 tétroniques connus, citons l'acide carbéthoxy-3 benzylidène-5 tétronique et son produit de décarbéthoxylation préparés à partir du phénylpropionyl malonate d'éthyle (11) et le méthyl-3 benzylidène-5 tétronate de méthyle synthétisé à partir de phosphoranylidène buténolides (12).

Nous proposons une méthode de synthèse d'une nouvelle classe d'acides tétroniques: les acides acétyl-3 ylidène-5 tétroniques (4) à partir de carbéthoxy-4 méthyl-5 ylidène-2 (2*H*)furannones-3 (2) facilement accessibles (13,14).

Dans le cas où $R = \text{CH}_3$: **2h**, l'action de la soude aqueuse conduit à **4h** par une transposition du même type que celle qui a été décrite avec les carbéthoxy-4 (2*H*)-furannones-3 (1) (13,14). Avec $R = \text{H}$, l'action de la soude est plus complexe et les acides tétroniques obtenus sont difficiles à purifier. Nous avons trouvé qu'il était préférable de provoquer l'ouverture de **2** par l'ammoniaque qui permet par un mécanisme identique au précédent

Schéma I



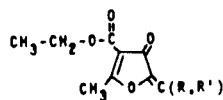
- a: $R = \text{H}$; $R' = \text{C}_6\text{H}_5$
- b: $R = \text{H}$; $R' = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$
- c: $R = \text{H}$; $R' = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
- d: $R = \text{H}$; $R' = 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$
- e: $R = \text{H}$; $R' = \text{furfuryl}$
- f: $R = \text{H}$; $R' = \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$
- g: $R = \text{H}$; $R' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$
- h: $R = \text{CH}_3$; $R' = \text{C}_6\text{H}_5$

d'obtenir l'énamine **3** facilement purifiable puis hydrolysable en acide tétronique **4** (Schéma I).

La structure des énamines est déduite de leurs propriétés spectroscopiques. En IR $\nu \text{C}=\text{O}$ 1770 cm^{-1} νNH_2 3460 cm^{-1} . Cette structure est confirmée par RMN et par l'analyse pour **3a**. Les autres énamines n'ont pas pu être étudiées en RMN en raison de leur insolubilité.

Les composés **2** se présentent sous une seule configuration, le spectre RMN ne montre pour le proton oléfinique ($R = \text{H}$) ou le méthyle ($R = \text{CH}_3$) qu'un seul pic dont le

Tableau I

Ylidène-2 carbéthoxy-4 méthyl-5 (2*H*)furannones-3 (2)

	PF °C	Rdt. (%)	Formule brute	Analyse		UV λ max (éthanol) nm (ε)	RMN (δ ppm) Deutériochloroforme	
				Calculé	Trouvé		R	CH ₃ (s) 3H
				C	H			
2a	146	69	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	Litt. (14)		206 (15000); 232 (10100) 342 (23200)	6,76 (1H, s)	2,74
2b	130	59	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	70,57 70,65	5,92 6,03	210 (16500); 320 (15300) 352 (18900)	6,76 (1H, s)	2,74
2c	143	30	C ₁₆ H ₁₆ O ₅	66,66 66,73	5,59 5,59	221 (7400); 248 (7600) 352 (20300)	6,76 (1H, s)	2,74
2d	155	42	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	64,14 64,25	5,70 5,78	210 (12000); 260 (7100) 387 (18600)	6,76 (1H, s)	2,74
2e	124	42	C ₁₃ H ₁₂ O ₅	62,90 63,13	4,87 4,99	220 (9000); 374 (20300)	6,82 (1H, s)	2,74
2f	129	42	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	Litt. (14)		208 (4500); 298 (13200) 337 (14200)	6,3 à 6,7 (3H, m)	2,67
2g	136	39	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	71,82 72,04	5,67 5,77	210 (14900); 373 (35200)	6,6 à 6,7 (3H, m)	2,74
2h	115	41	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	70,57 69,89	5,92 5,92	206 (15800); 234 (11200) 328 (17100)	2,6 (3H, s)	2,67

déplacement chimique ne permet pas de définir la stéréochimie (15). Toutefois, la structure dans laquelle le noyau est le plus éloigné du groupe carbonyle, doit être favorisée (16).

Les acides tétroniques **4** ont des réactions acides, ils se dissolvent dans les solutions aqueuses de bicarbonate de sodium. Ils colorent le chlorure ferrique en rouge brun et forment des chélates de cuivre. Les données spectrales confirment la structure. En IR, les bandes observées à 1780 cm⁻¹ et 1630-1640 cm⁻¹ sont caractéristiques du cycle lactonique et d'un carbonyle chélaté. Le spectre RMN indique l'existence d'un hydroxyle énolique chélaté. L'observation d'un seul singulet pour le proton vinylique à δ = 6,60-6,62 ppm, indique la présence d'un seul isomère dont il ne nous est pas possible de fixer la configuration. Récemment (12), les E et Z benzylidène-4 méthoxy-3 méthyl-2 butène-2 olides-4 ont été décrits. Les déplacements chimiques en RMN pour le proton vinylique sont respectivement de δ = 6,64 et 6,12.

PARTIE EXPERIMENTALE (18)

Alkyl-5 carbéthoxy-4 (2*H*)furannones-3 (1).

La synthèse précédemment décrite (13,14) a été modifiée en provoquant la cyclisation du composé C acylé intermédiaire par la triéthylamine pour la rendre plus reproductible et généralisable (17).

Les dérivés éthoxymagnésiens des β-cétoesters sont préparés par action d'une mole de ces derniers sur l'éthylate de magnésium obtenu à partir de 26 g de magnésium, 150 ml d'éthanol absolu, 250 ml de benzène et 5 ml de tétrachlorure de carbone. Après fin de réaction, on ajoute 250 ml d'acétonitrile, refroidit à -10° et ajoute lentement 1,1 mole de chlorure de chloracétyle. On laisse revenir à température ambiante, verse sur 500 g de glace et 25 ml d'acide sulfurique conc., extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium anhydre. A cette solution éthérée refroidie à -10°, on ajoute sous agitation, lentement, 1 mole de triéthylamine dissoute dans son volume d'éther anhydre. On laisse revenir à l'ambiante, filtre le chlorhydrate de triéthylamine, distille les solvants puis le résidu sous pression réduite. Les rendements sont de 50%.

Carbéthoxy-4 méthyl-5 ylidène-2 (2*H*)furannones-3 (2) (Tableau I).

Par condensation du composé carbonyle approprié et de **1** selon (14).

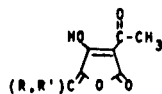
Acides acétyl-3 ylidène-5 tétroniques (4) (Tableau II).

1°/ R = H: **4a,b,c,d,e,f,g**.

On porte à reflux 0,01 mole de **2** et 4 ml d'ammoniaque concentrée dans 10 ml d'alcool absolu. On refroidit à la glace.

Tableau II

Acides acétyl-3 ylidène-5 tétroniques (4)



PF °C	Formule brute	Analyse		UV λ max (éthanol) nm (ε)	RMN (δ ppm) Deutériorchloroforme	
		Calculé	Trouvé		R	H(OH) (s) 1H
3a	C ₁₃ H ₁₀ O ₄	67,82	4,38	232 (11800); 312 (27000)	6,62 (1H, s)	12,0
		68,08	4,51			
3b	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	68,84	4,95	235 (15100); 316 (31500)	6,62 (1H, s)	11,0
		68,71	5,20			
3c	C ₁₄ H ₁₂ O ₅	64,61	4,65	243 (15400); 334 (32600)	6,62 (1H, s)	11,2
		64,67	4,75			
3d	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	62,06	4,86	245 (17500); 340 (30000)	6,6 à 7,6 (4H, m)	9,3
		61,84	4,96			
3e	C ₁₁ H ₈ O ₅	60,00	3,66	246 (9500); 344 (20400)	6,6 (1H, s) (a)	12,6 (a)
		59,40	3,71			
3f	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	61,85	5,19	246 (10650); 304 (19600)	6,2 à 6,6 (3H, m)	10,2
		61,77	5,17			
3g	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	70,30	4,72	246 (15100); 340 (43500)	6,6 à 7,3 (3H, m)	8,5
		69,57	4,65			
3h	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	68,84	4,95	250 (12750); 302 (21400)	2,60 (3H, s)	9,9
		68,79	5,14			

(a) DMSO-d₆

L'énamine **3** est filtrée et lavée à l'éther. **3a** RMN (DMSO-d₆) δ: CH₃ 2,48 (singulet); NH₂ 9,95 (singulet); CH = 6,41 (singulet); C₆H₅ 7,38-7,85 (massif). On chauffe cette énamine sous agitation avec 70 cm³ de potasse N/10 jusqu'à 95°, on maintient cette température jusqu'à solubilisation presque complète (une à cinq minutes selon le cas). On filtre à chaud en recueillant sur acide chlorhydrique dilué. Après filtration on recristallise dans l'éthanol. Les rendements globaux sont de 35% environ.

2°/R = CH₃: **4h**.

On chauffe 0,01 mole de **2h** avec 120 ml de potasse N/10 sous agitation jusqu'à 95°. On maintient cette température durant 5 minutes, filtre à chaud, acidifie avec de l'acide chlorhydrique dilué. Après filtration **4h** est recristallisé dans l'éthanol: rendement = 60%.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) F. M. Dean, "Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds," Butterworths, London 1963, p. 77.
- (2) J. A. Gudgeon, J. S. Holker et T. J. Simpson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 636 (1974).
- (3) J. Volhard et F. Hencke, *Ann. Chem.*, **282**, 59 (1894).
- (4) B. M. Sutton, D. T. Walz et J. W. Wilson, Brevet Français 2,116,455 (1972); *Chem. Abstr.*, **78**, 71892p (1972).
- (5) B. M. Sutton, U. S. Patent 3,752,829 (1973); *Chem. Abstr.*, **79**, 115428u (1973).
- (6) B. M. Sutton, U. S. Patent 3,772,341 (1973); *Chem. Abstr.*, **80**, 133047u (1974).
- (7) F. R. Foden et D. M. O'Mant, Brevet Allemand 2,053,205

(1969); *Chem. Abstr.*, **75**, 48889x (1971).(8) J. Weinstock, J. E. Blank et B. M. Sutton, *J. Org. Chem.*, **39**, 2454 (1974).(9) A. Schönberg et A. Sina, *J. Chem. Soc.*, 601 (1946).(10) L. Claisen et Th. Ewan, *Ann. Chem.*, **284**, 250 (1895).(11) I. Fleming et J. Harley-Mason, *J. Chem. Soc.*, 4778 (1963).(12) D. W. Knight et G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 635 (1975).(13) S. Gelin et A. Galliaud, *C. R. Acad. Sci.*, **275**, 897 (1972).(14) R. Gelin, A. Galliaud, B. Chantegrel et S. Gelin, *Bull. Soc. Chim. France*, 1043 (1974).(15) J. S. Hastings et H. G. Heller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2128 (1972).(16) A. Maquestiau, Y. Van Haverbene et R. N. Muller, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **83**, 259 (1974).(17) Résultats non encore publiés avec R¹ = Ph; C₂H₅; C₃H₇; (CH₂)₂CO₂Et et d'autres chlorures d'acides α-halogénés.

(18) Les points de fusion sont pris sur un microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés. Les spectres ont été enregistrés: pour l'IR sur un appareil Beckman acculab 2; pour la RMN sur un appareil Varian A 60 avec le TMS comme référence interne; pour l'UV sur un appareil Beckman type DB. Les analyses ont été faites au Laboratoire de Microanalyse du CNRS division de Lyon.

English Summary.

A general synthetic route to new 3-acyl-5-ylidenetetronic acids by rearrangement in the presence of bases of 4-carbomethoxy-2-ylidene[2H]-3-furanones is described.