

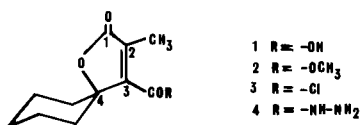
Marc Payard, Joelle Paris et Pierre Tronche

Laboratoire de Pharmacie Chimique,
 Faculté de Pharmacie, 28, place Henri Dunant, 63001 Clermont-Ferrand Cedex, France
 reçu le 2 Mars 1977

La synthèse d' amino-3 et d'hydroxy-3 méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 est effectuée au départ d'isocyanate ou de précurseur d'isocyanate. Les structures tautomères étudiées à l'aide des spectres ir et de rmn et par la réactivité des groupements fonctionnels sont discutées.

J. Heterocyclic Chem., 15, 1493 (1978)

Parmi les lactones, les butène-2 olides-4 *gem* disubstitués en 4 manifestent un comportement particulier vis-à-vis d'agents nucléophiles et électrophiles. En effet, en présence de ces réactifs ces molécules ne se prêtent pas à une ouverture du cycle lactonique; l'absence de proton en position 4 interdit l'isomérisation en butène-3 olide-4 qui doit nécessairement précéder l'ouverture (1). Nous avons montré récemment (2) une réactivité analogue du méthyl-2 carboxy-3 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 (1) vis-à-vis d'agents nucléophiles azotés.



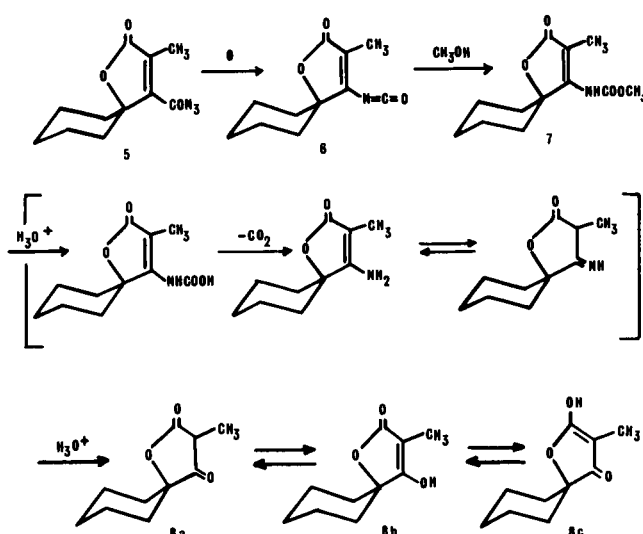
La stabilité du cycle lactonique dans cette série permet d'envisager des réactions au niveau du carbonyle carboxylique en position 3, tout en conservant l'intégrité du cycle. Nous avons pensé que d'autres dérivés fonctionnels seraient alors accessibles par des réactions de transposition. Pour ce faire, nous avons utilisé le réarrangement de Curtius qui permet à partir d'azoture d'acide d'obtenir des isocyanates. Ces derniers de même que les esters carbamiques α éthyléniques, s'hydrolysent en milieu acide pour conduire à des cétones énolisables (3), (4). Ainsi s'ouvre une voie d'accès à l'hydroxy-3 spirobuténolide dont nous nous proposons d'étudier la structure tautomérique.

L'azoture d'acide 5, obtenu par action de l'acide nitreux sur l'hydrazide 4 se réarrange par chauffage dans le benzène anhydre en isocyanate. L'évolution de la réaction est suivie en observant en ir la disparition de l'absorption ν (N₃) à 2140 cm⁻¹ et l'apparition de l'absorption ν (-N=C=O) à 2250 cm⁻¹.

Le fait d'observer le réarrangement, dans les conditions habituelles de la réaction de Curtius, montre qu'il n'est pas défavorisé par la présence d'un enchainement γ carbonyle α éthylénique, appauvrissant la densité électronique au niveau du carbone 3 du cycle buténolide. Ceci nous est confirmé par la mesure du pKa de l'acide correspondant 1. Sa valeur expérimentale de 5,4 unités pH, mesurée dans l'éthanol à 96°, indique que l'effet électroattracteur reste modéré.

L'isocyanate ainsi obtenu est transformé en ester carbamique 7, sa structure α éthylénique implique son hydrolyse selon le schéma suivant:

Schéma 1



L'hydroxy-3 buténolide 8 peut se présenter sous plusieurs formes tautomères signalées pour les acides tétroniques (5), (6).

Le spectre de proton, enregistré en solution dans le DMSO-d₆ ou la pyridine deutériée se compose de signaux situés entre 1,50 et 2,10 ppm attribuables aux protons du cycle cyclohexane et aux protons méthyliques, le signal situé à 12,6 ppm est attribuable au proton de la fonction énol. Nous n'observons pas de signal correspondant au proton en position 2 de la β dicétone 8a. Cette énolisation est confirmée par la mesure du pKa égal à 3,93 unités pH dans l'eau.

Ces données spectrales ne nous permettent pas de différencier les formes 8b et 8c. Le spectre ir réalisé dans le DMSO présente une forte bande, attribuable à la fonction lactone à 1760 cm⁻¹, par ailleurs on n'observe aucune bande à 1720 et 1640 cm⁻¹, excluant ainsi la présence d'une cétone cyclique α éthylénique de la forme 8c (5).

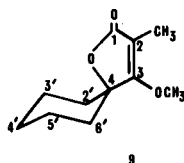
Afin de confirmer cette hypothèse nous avons eu recours à la rmn du ¹³C. Les formes 8b et 8c peuvent se

différencier par les déplacements chimiques des carbones 1 et 3. Le carbone 1, dans la forme **8b** doit apparaître vers 170 ppm (δ $>C=O$, ester), tandis que le carbone 3 dans la forme **8c** doit se situer vers 190-200 ppm (δ $>C=O$, cétone) (7). Nous n'observons sur le spectre, enregistré dans le DMSO- d_6 , que les signaux correspondant à la forme **8b**, aucun signal n'apparaissant au delà de 178 ppm.

La très faible solubilité de ce produit ne nous a pas permis d'identifier les formes tautomères possibles dans d'autres solvants moins polaires. Pour cette raison nous avons utilisé l'éthérisation par le diazométhane, pour bloquer et séparer les structures tautomères (6), (8).

Le produit **9** isolé en fin de réaction, ne présente qu'une seule tache en chromatographie sur couche mince, quelles que soient les conditions opératoires.

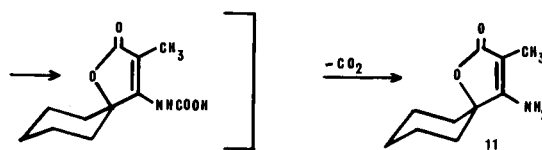
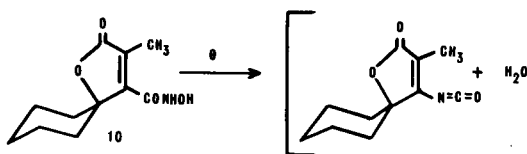
L'étude spectrale permet d'affirmer que nous sommes en présence du dérivé méthoxylé correspondant à la forme **8b**. Sur le spectre de rnm de ^{13}C , réalisé dans le deutériochloroforme, aucun signal n'apparaît au delà de 177,6 ppm confirmant l'absence de carbonyle cétonique.



Nous rassemblons les données spectrales de rnm du ^{13}C dans le tableau I.

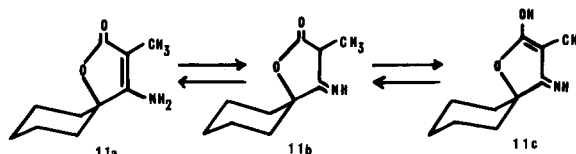
Les isocyanates peuvent aussi conduire à des dérivés aminés, notamment au cours du réarrangement de Lossen (9).

L'isocyanate prend naissance lors de cette transposition au départ de l'acide carboxylique **10**. Il réagit avec l'eau, formée in situ pour donner naissance à l'acide carbamique, instable, qui se transforme en amine **11**.



L'amine à son tour peut s'additionner sur l'isocyanate pour conduire à une urée symétrique. Dans notre cas nous n'isolons que l'amine **11**. Ceci s'explique par sa faible réactivité. En effet, elle se révèle difficilement acétylable; après cent heures de chauffage, en présence d'un excès d'anhydride acétique, 70% d'amine **11** sont encore présents et 30% de dérivé diacétylé sont formés. Cependant, elle réagit avec le diméthyl formamide-diméthyl acétal pour former la base de Schiff.

Cette amine **11** peut présenter une tautomérie énamine-imine:



La rnm du proton et du ^{13}C montre que nous sommes en présence de la seule forme **11a**. Nous avons exclu la forme **11c**, résultant de l'énolisation de la fonction lactone, car l'amine **11** ne réagit pas avec le diazométhane. L'hydrolyse acide de l'amine **11** permet d'accéder à l'hydroxy-3 buténolide **8** confirmant ainsi le schéma réactionnel précédemment avancé.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au Bloc Maquenne électrique. Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Beckman ir 4240. Les spectres de rnm ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer R₁₂ à 60 MHz pour le proton et sur un Jeol C 60 pour le ^{13}C ; le TMS constituant la référence interne. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm: nous indiquons uniquement les signaux les plus caractéristiques.

Les spectres uv ont été enregistrés sur un appareil Beckman DB-GT en solution éthanolique. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre MS 50.

L'acide méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2-olide-4 carboxylique-3 (**1**) est obtenu selon la méthode de Katsuta décrite par Boyer (10) de même que l'ester méthylique **2** correspondant.

Tableau I

Déplacements chimiques ^{13}C (en ppm/TMS; deutériochloroforme* et DMSO- d_6 **)

Composé	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	CH ₃ (2)	C _{2'} , 6'	C _{3'} , 5'	C _{4'}
8*	173,3	93	178	81,2	6,1	32	21,6	24
9*	174,5	94,9	177,6	82,3	8,5	33,13	24,5	24,5
11**	173,3	85,5	170,2	80,5	6,4	33,3	21,7	24,0

Chlorure de l'acide méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 carboxylique-3 (3).

Une suspension de 21 g (0,1 mole) d'acide carboxylique 1 dans 125 cm³ de cyclohexane, après addition de 23 g (0,11 mole) de pentachlorure de phosphore, est portée à reflux jusqu'à dissolution. On filtre; après refroidissement on obtient 18 g de chlorure d'acide 3 cristallisé; Rdt: 79%, F = 125°; ir (bromure de potassium): ν COCl, 1720 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃ClO₃: C, 57,77; H, 5,69; Cl, 15,54. Trouvé: C, 57,91; H, 5,73; Cl, 15,34.

Méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 carbohydrazide-3 (4).

Une solution méthanolique de 22,5 g (0,1 mole) d'ester méthylique 2 et de 20 g (0,4 mole) d'hydrate d'hydrazine, est portée à reflux 12 heures. On concentre sous pression réduite et on verse dans 300 cm³ d'eau. Par filtration on isole un solide que l'on sèche. Par recristallisation dans le méthanol de 22 g de produit brut obtenu quantitativement, F = 175°, on isole 20 g de produit 4; Rdt: 89%, F = 179°; ir (bromure de potassium): ν -NH-NH₂ bande large à 3400 cm⁻¹; rmn (DMSO-d₆) δ : 4,5 (m, 2H, NH₂); 9,7 (m, 1H, NH).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₆O₃N₂: C, 58,98; H, 7,14; N, 12,50. Trouvé: C, 59,06; H, 7,20; N, 12,61.

Azoture de l'acide méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 carboxylique-3 (5).

On met en solution 22,5 g (0,1 mole) d'hydrazide brut 4 dans 1200 cm³ d'acide chlorhydrique à 5% à 0°. On ajoute une solution de 8 g (0,12 mole) de nitrite de sodium dans 30 cm³ d'eau. Après 2 heures d'agitation on filtre et on sèche, p = 22,5 g; Rdt: 96%, F = 61°.

Isocyanato-3 méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 (6).

On porte à reflux 23,5 g (0,1 mole) d'azoture d'acide 5, 3 heures dans 250 cm³ de benzène anhydre. Après évaporation du solvant on obtient une huile que l'on distille à 115° sous 0,22 mm; n_D²⁵ = 1,5179. Par refroidissement le produit se solidifie; p = 18 g; Rdt: 87%, F = 40°; ir (bromure de potassium): 2250 cm⁻¹, ν N=C=O.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃O₃N: C, 63,77; H, 6,28; N, 6,76. Trouvé: C, 63,55; H, 6,36; N, 6,94.

Ester méthylique de l'acide méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 carbamique-3 (7).

On met en suspension 7 g d'azoture d'acide 5 (0,03 mole) dans 100 cm³ de benzène anhydre. La solution est portée à reflux 3 heures; après refroidissement on ajoute 10 cm³ de méthanol. On porte à reflux 6 heures, on laisse une nuit et on évapore le benzène. Par recristallisation dans (méthanol 90 eau 10) de 7 g de produit brut obtenu quantitativement on isole 5 g; Rdt: 70%, F = 148°; ir (bromure de potassium): ν -NH-C=O; 1710 cm⁻¹; rmn (deutério-

chloroforme) δ : 3,78 (s, 3H, OCH₃); 6,78 (s, 1H, -NH).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₇O₄N: C, 60,25; H, 7,11; N, 5,85. Trouvé: C, 60,25; H, 7,29; N, 5,90.

Hydroxy-3 méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 (8).

On porte à reflux 0,01 mole d'ester carbamique ou d'azoture ou d' amino-3 spiro-lactone 12 heures dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique à 50%. On ajoute alors 25 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et porte à nouveau 12 heures à reflux. Après

refroidissement, on sépare par filtration un solide blanc. Par recristallisation dans un mélange (méthanol-eau 2:1), on isole 1,5 g de 8; Rdt: 83%; F = 218°; ir (DMSO): large bande entre 3000-3500 cm⁻¹ ν OH, 1760 cm⁻¹, (ν >C=O lactone); ν (éthanol 96%); λ max nm 234 (ϵ , 10.274); rmn (DMSO-d₆) 12, δ (s, 1H, OH); spectre de masse: m/e (abondance relative) 182 (78, M⁺), 139 (20, M⁺ - C₃H₇), 126 (48 M⁺ - C₄H₈).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₄O₃: C, 65,93; H, 7,69. Trouvé: C, 65,76; H, 7,71.

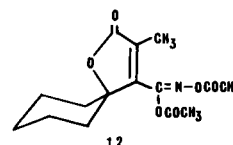
Le traitement de l'énol 8 par une solution étherée de diazo-méthane conduit quantitativement au méthoxy-3 méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 (9); ir: 1760 cm⁻¹ (ν >C=O, lactone); ν (éthanol 96%); λ max 229 nm (ϵ , 12.450); F = 96°; rmn (deutériochloroforme) δ : 4,1 (s, 3H, OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₆O₃: C, 67,35; H, 8,16. Trouvé: C, 67,25; H, 8,22.

Acide méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 carbohydroxamique-3 (10).

A 300 cm³ de solution méthanolique d'hydroxylamine base préparée extemporanément, on ajoute en agitant 23 g (0,1 mole) de chlorure d'acide 3. On laisse en contact 30 mn, on filtre le précipité de chlorure de sodium. La solution est évaporée sous pression réduite, reprise par le minimum d'eau et acidifiée à pH4 avec de l'acide acétique. On refroidit à 5° et filtre: p = 17 g; (Rdt: 75%) de produit brut; après recristallisation dans l'eau et séchage; p = 14 g; (Rdt: 63%), F = 154°; ir (bromure de potassium): large bande entre 3200 et 3500 cm⁻¹ ν (OH et NH).

Le produit 10 se décomposant à la chaleur nous avons vérifié sa structure en préparant à l'aide de l'anhydride acétique, le dérivé diacétylé stable. Nous isolons le dérivé de formule:



Après recristallisation dans le méthanol F = 111°; ir (bromure de potassium): 1810 cm⁻¹ (ν >C-O-C=N); rmn (DMSO-d₆) δ : 2,28 (s, 3H, CH₃); 2,38 (s, 3H, CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₉O₆N: C, 58,25; H, 6,15; N, 4,53. Trouvé: C, 57,97; H, 6,04; N, 4,65.

Amino-3 méthyl-2 cyclohexane spiro-4,4 butène-2 olide-4 (11).

Voie A: on sublime 2,25 g (0,01 mole) d'acide hydroxamique 10 à 200° sous un vide de 0,1 mm.

Voie B: on ajoute 2,10 g d'isocyanate 6 à 100 cm³ d'eau froide. Le produit précipite en fines aiguilles. On filtre après deux heures d'agitation. Les rendements sont quantitatifs par les deux méthodes. On isole p = 1,8 g de 11, F = 199°; ir (DMSO): 3220 cm⁻¹, large bande entre 3360 et 3400 cm⁻¹ (ν NH₂), 1735 cm⁻¹, (ν C=O, lactone); 1660 cm⁻¹ (ν >C=C), 1630 cm⁻¹ (ν NH₂); ν (éthanol 96%); λ max nm 260 (ϵ , 17.896); rmn (DMSO-d₆) δ : 6,60 (s, 2H, NH₂); spectre de masse: m/e (abondance relative) 191 (57, M⁺), 138 (26, M⁺ - C₃H₇), 125 (100, M⁺ - C₄H₈).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₅O₂N: C, 66,62; H, 8,29; N, 7,73. Trouvé: C, 66,69; H, 8,31; N, 7,73.

Dérivé Diacétylé.

On porte à reflux pendant 100 heures, 1 g (0,0055 mole) d'amine 11 dans 20 cm³ d'anhydride acétique. Après refroidissement on filtre 0,7 g d'amine 11 le filtrat est évaporé. Après recristallisation dans le méthanol on isole 0,25 g, F = 121°; ir (brome de potassium): 1750 cm⁻¹ (ν >C=O, lactone); 1710

cm⁻¹ (ν $\begin{array}{c} \text{I} \\ | \\ \text{C}-\text{N}-\text{C} \\ || \quad || \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$); rmn (deutériorchloroforme) δ : 2,40 (s, 6H, -CO-CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₉O₄N: C, 63,40; H, 7,17; N, 5,28. Trouvé: C, 63,27; H, 7,16; N, 5,27.

Base de Schiff.

On porte à reflux 24 heures, 1,8 g (0,01 mole) d'amine **11** et 3,6 g (0,03 mole) de diméthylformamide-diméthyl acétal. Après évaporation sous pression réduite on isole 2,4 g de dérivé **13**, F = 132°, après recristallisation dans le méthanol p = 2,1 g, (Rdt: 87%), F = 134°; ir (bromure de potassium); 1720 cm⁻¹ (ν C=O, lactone); 1620 (ν C=C, ν C=N); rmn (deutériorchloroforme) δ : 3,05 (s, 3H, N-CH₃) 3,12 (s, 3H, N-CH₃), 7,70 (s, 1H, =C-H).

Anal. Calculé pour C₁₃H₂₀O₂H₂: C, 66,10; H, 8,47; N, 11,86. Trouvé: C, 66,09; H, 8,57; N, 11,79.

Ce travail a été réalisé dans le cadre de l'A T P 1810 du CNRS.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) S. Ducher et A. Michet, *Bull. Soc. Chim. France*, 1923 (1976).
- (2) J. Paris, M. Payard et J. Couquelet, *C. R. Acad. Sci. Paris*,

282, 553 (1973).

(3) P. A. S. Smith, "Organic Reactions", Vol. III, J. Wiley and Sons, New York, N.Y., 1943, p. 343.

(4) V. A. Zagorevskii, S. M. Glozman, B. G. Vinokurov et V. S. Troistskaya, *Chem. Heterocyclic Comp. USSR*, **3**, 621 (1967).

(5) G. Cimino, S. de Stefano, L. Minale et E. Fattorusso, *Tetrahedron*, **28**, 333 (1972); F. Cafieri, E. Fattorusso et C. Santacroce, *ibid.*, **28**, 1579 (1972).

(6) I. Rothberg et P. Shubiak, *Tetrahedron Letters*, 769 (1975).

(7) F. W. Wehrli et T. Wirthlin, "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra", Heyden, London-New York, N.Y., Rheine, 1976.

(8) F. Arndt, L. Loewe, R. Un et E. Ayca, *Chem. Ber.*, **84**, 319 (1951).

(9) L. Bauer et O. Exner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **13**, 376 (1974).

(10) J. B. Boyer, J. Couquelet, P. Tronche et P. Bastide, *Chim. Ther.*, 105 (1970).

English Summary.

The synthesis of 3-amino- and 3-hydroxy-2-methyl-4,4-spiro-cyclohexane-2-butene-4-olide was achieved starting from isocyanate or an isocyanate precursor. The study and discussion of tautomeric structures were performed using ir and nmr spectra functional groups reactivity.