

SYNTHESE DE Δ -2 BUTENOLIDES A PARTIR DU FURFURAL.

F.Welbaneide MACHADO-ARAUJO et Jacques GORE.

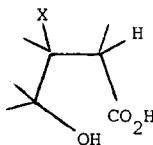
Laboratoire de Chimie Organique I, ERA 611 du CNRS,
Université Claude Bernard Lyon I, E.S.C.I.L.,
43 Bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cédex (France).

SUMMARY. The reaction of two molecular equivalents of organolithium derivatives with 4-hydroxy-2-butenolide (easily prepared from furfural) leads to 4-substituted butenolides with excellent yields.

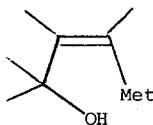
Beaucoup de travaux ont été consacrés ces dernières années à la synthèse des Δ -2 buténolides (pour Revue voir réf.1). Cette famille, largement représentée dans la nature, comporte de plus de nombreux composés dotés d'importantes propriétés biologiques dans des domaines divers (1) (2).

Trois stratégies sont principalement utilisées pour l'obtention du cycle lactone insaturé :

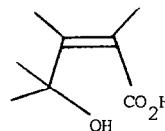
- cyclisation d'un acide carboxylique 1 hydroxylé en position 4 et portant sur le carbone 3 un groupe X (OH, SO-R) aisément éliminable (1).
- carbonylation d'un métallique vinylique 2 hydroxylé en position 3 (Met = HgX ou PdXL₂) (2)(3).
- cyclisation d'un hydroxy-acide 3 ayant une double liaison de configuration Z. Ces acides, ou l'un de leurs dérivés, peuvent être obtenus de diverses façons : réaction d'un β -lithio acrylate de lithium sur un dérivé carbonylé (4) ; oxydation par le dichromate de pyridinium d'une cyanhydrine silylée α -éthylénique comportant en position 4 (cis) un méthylène ou un méthyle (5) ; hydrogénation partielle d'un ester ou d'un acide propiolique hydroxylé en 4. Cette dernière méthode a récemment permis d'obtenir des alkyl-4 buténolides optiquement actifs et de bonne pureté optique à partir d'alcools propargyliques énantiométriquement enrichis (6) (7).



1



2

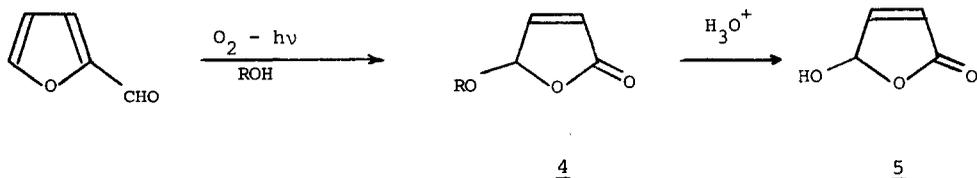


3

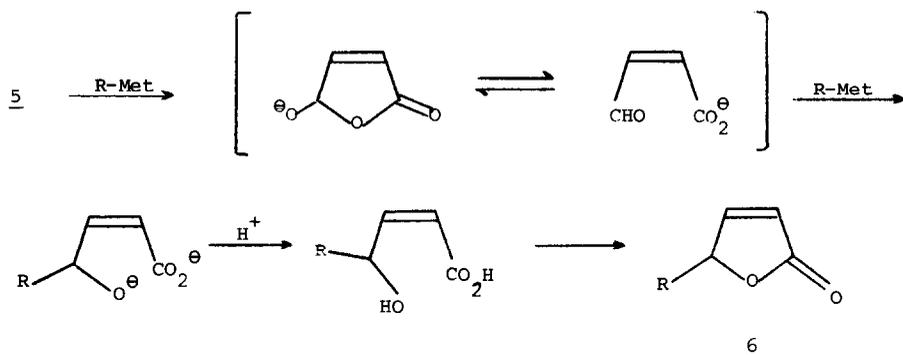
La plupart de ces méthodes souffrent de l'inconvénient de mettre en jeu plusieurs étapes et pour certaines d'entr'elles d'utiliser des réactifs élaborés.

Il est connu que l'oxydation photosensibilisée du furfural en solution dans un alcool conduit aux alcoxy-4 Δ -2 buténolides 4 (8), hydrolysables en milieu acide en hydroxy-4 Δ -2 buténolide 5 (ou acide maléaldéhydique ou acide β -formylacrylique cis) (9). Il a été aussi

décrit que ce dernier peut être directement obtenu en opérant dans des conditions légèrement différentes lors de l'irradiation (10) (11).

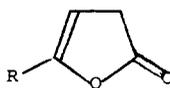
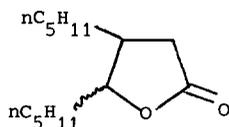


Il nous est apparu que la réaction d'organométalliques avec 5 pouvait constituer une voie d'accès rapide et efficace aux Δ -2 buténolides 6 alkylés en position 4 selon :



- la réaction de deux équivalents molaires du magnésien du bromure de n-pentyle avec 5 dans le THF à 25° suivie d'acidification permet d'isoler par chromatographie la lactone insaturée 6a ($\text{R} = \text{nC}_5\text{H}_{11}$) avec un rendement de 35 %. Elle est accompagnée de la lactone saturée 7 (11 %) et de composés plus polaires dont l'analyse n'a pas été entreprise.

- la réaction des organo-lithiens s'est avérée beaucoup plus sélective et a permis dans tous les cas étudiés d'obtenir les Δ -2 buténolides 6 avec de bons rendements comme le montrent les résultats rassemblés dans le tableau. Le traitement de 5 dans le THF à -70° par deux équivalents molaires du lithien suivi d'hydrolyse et d'acidification conduit aux hydroxy-acides de type 3 qui se cyclisent spontanément en quelques heures au réfrigérateur. Les lactones 6 peuvent être isolées pures par chromatographie sur colonne de silice mais cette technique s'accompagne toujours d'une baisse de rendement (10 à 20%) et surtout, dans le cas de 6f, 6g et 6h d'une isomérisation partielle en Δ -3 buténolides 8 (cette isomérisation avait déjà été signalée pour 6f (1)).



Tableau

Organo-lithien utilisé	Lactone 6 R =	Méthode de purification	Rdt
Méthyl-lithium	<u>6b</u> R = CH ₃ (β-angelica lactone)	b	71 %
n-butyl-lithium	<u>6c</u> R = n-C ₄ H ₉	a	75 %
s-butyl-lithium	<u>6d</u> ** R = $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	b	72 %
t-butyl-lithium	<u>6e</u> R = t-C ₄ H ₉	a	65 %
Phényl-lithium	<u>6f</u> R = C ₆ H ₅	a	45 %
Vinyl-lithium	<u>6g</u> R = CH ₂ =CH-	b	60 %
Pentynyl-lithium	<u>6h</u> R = nC ₃ H ₇ -C ≡ C-	b	75 %

- * a) Chromatographie sur colonne de silice
b) Extraction à l'hexane (6d, 6h) ou au pentane (6b, 6g)

** mélange 50/50 des deux diastéréoisomères.

L'extraction des produits bruts par de l'hexane ou du pentane quelques minutes à reflux permet d'isoler les lactones 6 avec une pureté satisfaisante (la RMN n'indique la présence d'aucun autre produit). Cette technique est la seule utilisable pour obtenir 6g et 6h, totalement exempts de leurs isomères 8.

Cette réaction des organo-lithiens avec l'hydroxy-4 Δ-2 buténolide constitue donc une méthode générale rapide et efficace de synthèse des Δ-2 buténolides substitués en 4 par des groupes divers : alkyles primaires, secondaires et tertiaires, phényle, vinyle et acétyléniques. Diverses utilisations de ces lactones 6, ainsi que des produits 4 et 5 d'oxydation photosensibilisée du furfural, sont actuellement en cours d'étude.

Nous donnons ci-dessous le mode opératoire type de la réaction :

A une solution dans le THF de 10⁻² mole de 5 refroidie à -70° et maintenue sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte en agitant 2 x 10⁻² mole d'organo-lithien en solution dans le THF (ou dans l'éther pour le vinyl-lithium). On agite 1 h à -70° et on laisse revenir à 0°. On hydrolyse par HCl 12N jusqu'à pH 1. Après extraction à l'éther et traitements usuels on obtient une huile qu'on laisse reposer 24 h à 0° pour achever la cyclisation. Les Δ-2 buténolides 6 sont alors isolés, soit par extraction du produit brut par de l'hexane ou du pentane, soit par chromatographie.

Les spectres IR, RMN et de masse vérifient la structure Δ -2 buténolide 6 (12).

F.W.MACHADO-ARAUJO remercie le gouvernement brésilien (CAPES) qui lui a octroyé une bourse d'études pendant son séjour en France et l'Université Fédérale de Ceara qui lui a donné toutes facilités pour effectuer ce séjour.

Références et notes

- (1) Y.S.RAO, Chem.Rev. 1976, 76, 625.
- (2) R.C.LAROCK, B.RIEFLING et C.A.FELLOWS, J.Org.Chem., 1978, 43, 131.
- (3) A.COWELL et J.K.STILLE, Tetra.Letters, 1979, 133.
- (4) D.CAINE et A.S.FROBES, Tetra.Letters, 1978, 5167.
- (5) E.J.COREY et G.SCHMIDT, Tetra.Letters, 1980, 731.
- (6) J.P.VIGNERON et J.M.BLANCHARD, Tetra.Letters, 1980, 1739.
- (7) M.M.MIDLAND et A.TRAMONTANO, Tetra.Letters, 1980, 3549.
- (8) a) G.O.SCHENCK, Ann.Chem. 1953, 584, 156.
b) M.A.STEVENS, U.S.Pat.2.859.218 (4.11.1958) ; Chem.Abstr., 1959, 53, 10.061.
- (9) S.H.SCHROETER, R.APPEL, R.BRAMMER et G.O.SCHENCK, Ann.Chem. 1966, 697, 42.
- (10) F.FARINA-PEREZ, M.V.MARTIN-RAMOS et M.C.PAREDES-GARCIA, Patente espanol n° 431794 ; Chem.Abstr., 1977, 22418².
- (11) Les oxydations photosensibilisées ont été réalisées en utilisant une lampe à halogène SYLVANIA DXX 800W pauvre en radiation UV. En utilisant l'éthanol comme solvant et l'éosine comme sensibilisateur, le rendement est de 92 %.
- (12) à titre d'exemple, nous décrivons ci-dessous les spectres du t.butyl-4 Δ -2 buténolide 6e (F = 47-48°).
IR (film liq.) cm^{-1} 3090 - 1795 - 1760 - 1610.
RMN (CDCl_3) δ ppm 7,4 (d x d J = 6 et 1,5 Hz - 1H) 6,08 (d x d J = 6 et 1,9 Hz - 1H) ;
4,67 (d x d J = 1,9 et 1,5 Hz - 1H) 1,02 (s - 9H).
Masse m/e (%) 140 (3) M^+ , 125 (15), 112 (3), 97 (10), 84 (51), 57 (100).

(Received in France 23 February 1981)