

UNE SYNTHÈSE ORIGINALE ET INATTENDUE D'ISOCOUMARINES FONCTIONNELLES

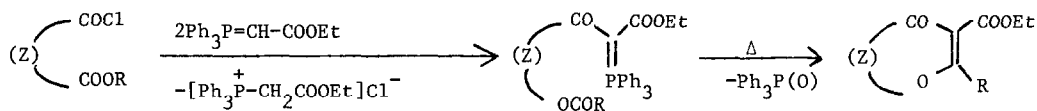
P. Babin^a et J. Dunoguès^b

^aLaboratoire de Pharmacie Chimique, Université de Bordeaux II, Place de la Victoire
 F - 33000 BORDEAUX.

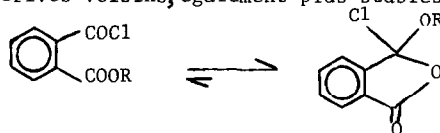
^bLaboratoire de Chimie Organique du Silicium et de l'Étain associé au CNRS (U.A. 35),
 Université de Bordeaux I, 351, Cours de la Libération F - 33405 TALENCE Cédex.

Reaction of $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOEt}$ with *ortho* benzoyl benzoic acid derivatives offers an easy and surprising entry to functional isocoumarins via the thermal decomposition of the keto-ylide intermediates or by subsequent oxidization of the expected indenones.

Dans le contexte de nos études concernant la préparation de dérivés bicycliques à noyaux condensés (1,2), nous avons envisagé de mettre à profit une réaction originale de cyclisation de céto-ylures faciles d'accès, qui nous avait précédemment conduits à des dérivés fonctionnels de coumarines (1), chromones (1), benzoxanthenes (1), [2H]-furannones (3) ou indanediones (2). La réaction mise en jeu était la suivante :

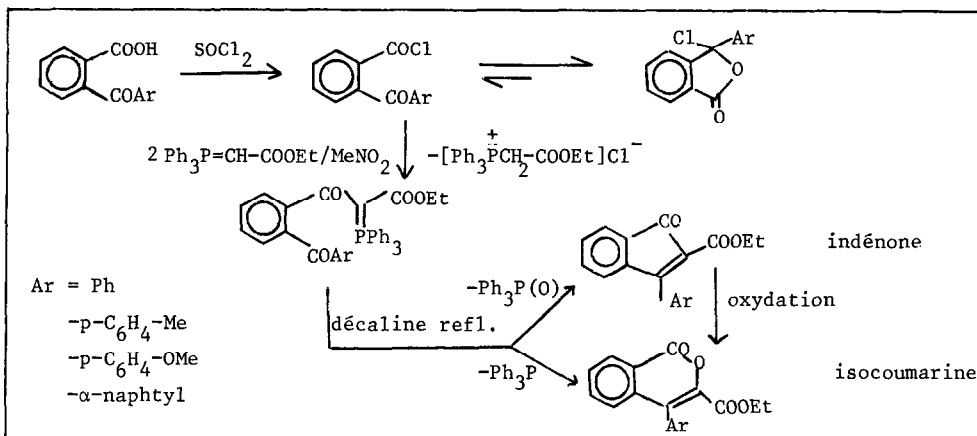


L'intérêt biologique (4) et pharmaceutique (5) des dérivés fonctionnels de la série indénique, nous a conduits à envisager, dans ce type de réactions, le comportement de quelques chlorures d'acides benzoïques *ortho*-acylés, commerciaux ou très faciles à préparer, qui devaient ouvrir la voie à des synthèses nouvelles dans cette série. La stabilité beaucoup plus grande de ces chlorures d'acides sous la forme lactonique ne devait pas constituer un handicap puisque, lors de travaux antérieurs (2), nous avons montré que les chlorures d'acides de dérivés voisins, également plus stables sous la forme lactonique,



se prêtaient aisément à cette isomérisation. Nous rapportons ici nos résultats dans ce domaine ; si l'opération a bien conduit aux ylures attendus, nous avons mis en évidence, lors de la décomposition de ces ylures, une réaction d'oxydation surprenante, qui nous a conduits aux isocoumarines correspondantes.

Le schéma suivant résume les résultats :



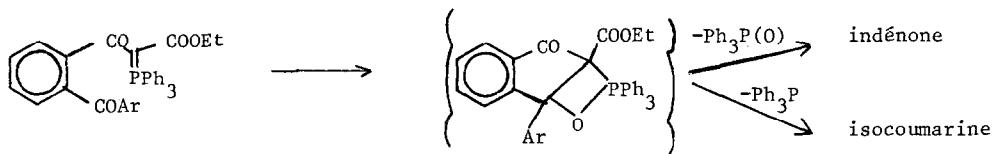
Les rendements respectifs sont :	ylures	isocoumarines
Ar = -Ph	30	40
-p-C ₆ H ₄ -Me	75	55
-p-C ₆ H ₄ -OMe	75	50
-α-naphtyl	30	45

Ces résultats appellent les commentaires suivants :

1°/. Comme cela a déjà été précisé, le chlorure d'acide est plus stable sous sa forme tautomère lactonique (6,7) ($\nu_{C=O}$ (lactone) à 1775 cm^{-1}) (8). Toutefois, il a été rapporté (7) que, dans le nitrométhane, les deux formes étaient présentes. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi ce solvant pour effectuer la condensation avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOEt}$.

2°/. Lors de la décomposition thermique du céto-ylure nous avons obtenu un mélange de deux produits dont l'un était l'indénone fonctionnelle attendue et l'autre l'isocoumarine correspondante, identifiée sans ambiguïté par spectrométrie de masse, analyse élémentaire et RMN du ¹³C. Selon les conditions opératoires, l'une ou l'autre forme est prédominante. Nous avons toutefois établi que la formation de l'isocoumarine pouvait avoir deux origines :

- la décomposition thermique du céto-ylure qui pourrait se produire via la formation d'un cycle à 4 chaînons (9) avec, soit élimination de $\text{Ph}_3\text{P}(0)$ classique (10), soit élimination inattendue de Ph_3P mis en évidence par chromatographie lors de la décomposition :



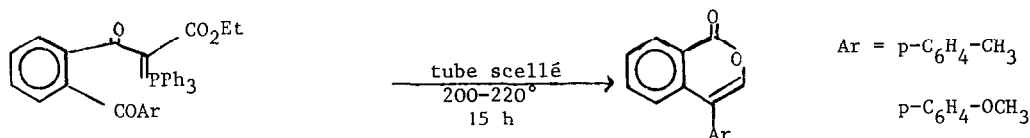
- l'oxydation à l'air de l'indénone portée au reflux de la décaline comme nous avons pu l'observer sur le mélange indénone/isocoumarine séparé du milieu réactionnel.

Il faut souligner que, bien que l'indénone où $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ (seul composé connu (11) parmi les produits préparés lors de l'action de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOEt}$) possède des propriétés électrophiles (11), les indénones paraissent sans action sur $\text{Ph}_3\text{P}(0)$ dans nos conditions opératoires. En effet, en rajoutant $\text{Ph}_3\text{P}(0)$ au mélange de l'indénone avec l'isocoumarine, Ph_3P n'apparaît pas dans nos conditions opératoires (recherche par chromatographie sur couche mince de

silice ; éluant CCl_4).

Cette extension de cycle, observée pour la première fois avec ce type de dérivés, nous a paru surprenante et méritait d'être relevée.

Signalons enfin que le traitement prolongé (15 h) à 200-220° des céto-ylures dans lesquels $\text{Ar} = \text{p-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ et $\text{p-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ (choisis à titre d'exemple pour voir si le traitement des ylures, à l'abri de l'air conduisait aux isocoumarines) a donné, avec des rendements respectifs de 60 et 50 %, les produits résultant de la perte du groupement COOEt :



L'une de ces isocoumarines (avec $\text{Ar} = \text{p-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$) avait déjà été préparée (12) (F : 126°C (10), 132°C dans notre cas) par une autre voie. L'identification, sans ambiguïté, de ces composés, confirme la formation du squelette isocoumarinique. Les synthèses que nous proposons offrent un accès inattendu mais aisé aux isocoumarines dont les voies de préparation étaient précédemment limitées (11)(13). Toutefois nous n'avons pu, à l'heure actuelle, remplacer le groupe aryle par un groupe méthyle.

Caractéristiques des produits obtenus

- Les acides acyl benzoïques non commerciaux (seuls, parmi les acides utilisés, les acides benzoyl- et acétylbenzoïques le sont), ont été préparés par le procédé décrit dans Organic Syntheses (14) (en utilisant CH_2Cl_2 comme solvant dans le cas de l'anisole) et par la méthode de De Barry pour le dérivé naphthalénique (15).

- Les chlorures d'acides sont obtenus en traitant les acides par SOCl_2 puis en les purifiant par cristallisation ; solvant benzène/hexane : 1/2 vol. Rdt 85-90 %.

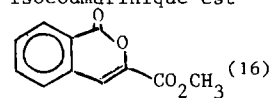
$\text{Ar} = \text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, F: 88° ; α -naphtyle F: 90° ; $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, liquide ; R = COCH_3 , F: 56°.

- Céto-ylures : le chlorure d'acide (0,05 mole) dans MeNO_2 est ajouté, goutte à goutte, à une solution de $\text{Ph}_3\text{P=CHCO}_2\text{Et}$ (0,1 mole) dans 200 ml de MeNO_2 . Le milieu est laissé 15 h à 50°. MeNO_2 est éliminé, puis remplacé par du benzène anhydre pour précipiter le sel de phosphonium. Ce dernier est lavé par du benzène. Les phases benzéniques sont évaporées. Le résidu est cristallisé dans l'alcool : $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, F: 251° ; $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, F: 245° - spectrométrie de masse : pic moléculaire (M = 570) ; $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, F: 230° ; α -naphtyle, F: 210°. RMN (CDCl_3 réf. int. TMS, δ ppm). Dans tous les cas, on observe 1 triplet centré vers 1,42 et 1 quadruplet vers 3,21, correspondant à $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$; 1 massif compris entre 6,2 et 8 correspondant aux protons aromatiques. Pour $\text{Ar} = \text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$: 2,03 (s, CH_3) ; $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$: 3,56 (s, OCH_3).

- Isocoumarines : 5 g d'ylure sont décomposés, pendant 20 h au reflux, dans 30 ml de décaline. Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice ; éluant : acétate d'éthyle/toluène (8/92 vol.) puis cristallisé (cyclohexane).

Les dérivés phénylé et α -naphtylé sont obtenus directement. Les produits en $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ et $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ contiennent un mélange de dérivé indénique et isocoumarinique correspondant. Les mélanges sont à nouveau portés au reflux de la décaline, pendant 20 h, puis purifiés de nouveau par chromatographie sur colonne. Dans ces conditions le dérivé isocoumarinique est isolé après recristallisation (cyclohexane).

Pour les spectres infrarouges, voir l'étude faite dans le cas de $\nu(\text{CO})$ (lactone) : 1750 ; $\nu(\text{CO})$ (ester) : 1730 cm^{-1} .

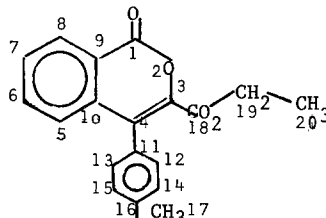


Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisés dans CDCl_3 (réf.int.TMS).

- Pour Ar = C_6H_5 , F : 139° RMN : 1,01 (t, OCH_2CH_3) ; 4,12 (q, OCH_2CH_3) ; 7,0-8,65 (m, 9H aromatiques). Spectre de masse : pic moléculaire 294, pic parent 221 ($-\text{CO}_2\text{Et}$).

- Pour Ar = $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, F : 120° analyse élémentaire : calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C : 74,02 ; H : 5,19 ; O : 20,77 ; tr. : C : 73,40, H : 5,21 ; O : 19,59 ; spectre de masse : pic moléculaire (M = 308), pic parent 235 (M-COOEt). RMN : 1,06 (t, OCH_2CH_3) ; 2,73 (s, CH_3) ; 4,06 (q, OCH_2CH_3) ; 7-8,53 (m, 8 H aromatiques).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 160,3-160,0 (C_1 et C_{18}) ; 140,0 (C_3) ; 137,8 - 137,2 (C_{16} et C_{10}) ; 129,7 (C_4) ; 124,1 (C_{11}) ; 121,8 (C_9) ; 61,3 (C_{19}) ; 21,0 (C_{17}) ; 13,3 (C_{20}) ; 134,6 - 129,1 - 126,8 (CH aromatiques non attribués).



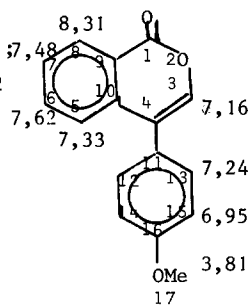
Pour Ar = $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, F : 139° RMN : 1,06 (t, OCH_2CH_3) ; 3,86 (s, OCH_3) ; 4,16 (q, OCH_2CH_3) ; 6,86 - 8,40 (m, 8 H aromatiques).

Pour Ar = α -naphthyle, F : 128° RMN : 0,8 (t, OCH_2CH_3) ; 4,10 (q, OCH_2CH_3) ; 7,1 - 8,63 (m, 11 H aromatiques). Spectre de masse : pic moléculaire (M = 344), pic parent 271 (M-COOEt).

- Isocoumarines ayant perdu leur groupement CO_2Et : elles sont purifiées par chromatographie sur colonne (même éluant que précédemment) et recristallisées dans le cyclohexane.

Pour Ar = $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, F : 132° spectre de masse : le pic moléculaire est le pic parent (M = 252). RMN ^1H à 360 MHz permet une attribution complète (CDCl_3), (cf.formule ci-dessous).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 162,0 (C_1) ; 159,8 (C_{16}) ; 142,0 (C_3) ; 137,2 (C_{10}) ; 134,6 (C_6) ; 131,0 (C_{13} et C_{12}) ; 130,0 (C_8) ; 128,4 (C_7) ; 125,1 (C_{11}) ; 124,7 (C_5) ; 121,3 (C_9) ; 120,2 (C_4) ; 114,3 (C_{14} et C_{15}) ; 55,4 (C_{17}).



La RMN ^{13}C de ce composé est en accord avec les modèles décrits par Pelter *et al.* (17).

Pour Ar = $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ F : 137° RMN (CCl_4) : 2,36 (s, CH_3) ; 7,13 (s-CH) ; 7,20-8,43 (m, 8 H aromatiques).

Références

- 1 - P. Babin, J. Dunoguès et M. Pétraud, *Tetrahedron*, **37**, 1139(1981).
- 2 - P. Babin et J. Dunoguès, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3071(1983).
- 3 - P. Babin, J. Dunoguès, F. Duboudin et M. Pétraud, *Bull.Soc.Chim.France*, II-125 (1982).
- 4 - E.H. Rodd, "Chemistry of Carbon Compounds", Elsevier Publishing Company, **3**, 1260(1956).
- 5 - A. Lespagnol, "Chimie des Médicaments", *Entreprise Moderne d'Édition, Technique et Documentation, Paris*, **2**, 117(1975).
- 6 - Voir par exemple : M.V. Bhatt et M. Ravindranathan, *J.Chem.Soc.Perkin II*, 1158(1973).
- 7 - V. Korshak, S. Vinogradova, cf. *C.A.* 157407q 91 (1979).
- 8 - M.V. Bhatt et M. Ravindranathan, *J.Chem.Soc. (C)*, 3344 (1971).
- 9 - D.W. Allen, *J.Chem.Research (S)*, 385 (1980).
- 10 - A.W. Johnson, *Ylid Chemistry*, Academic Press, New-York et Londres, 152(1966).
- 11 - C.F. Koelsch, *J.Org.Chem.*, **25**, 2088(1960).
- 12 - M. Kokubo et M. Kimura, *Brevet Japonais n° 70/23.546-8* (1970).
- 13 - J.N. Chatterjea, H.C. Jha et A.K. Chattopadhyaya, *Liebigs Ann.Chem.*, 1126 (1974).
- 14 - *Organic Syntheses*, Traduction française, Masson Ed., Paris, 91(1935).
- 15 - E. De Barry et N.R. Campbell, *J.Chem.Soc.*, 1031 (1935).
- 16 - A. Mallabaev et G.P. Sidyakin, *Khim.Prir.Soedin.*, **3**, 279(1972).
- 17 - A. Pelter, R.S. Ward et T.I. Gray, *J.Chem.Soc.Perkin I*, 2475 (1976).

(Received in France 10 July 1984)