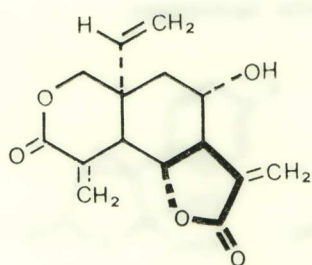


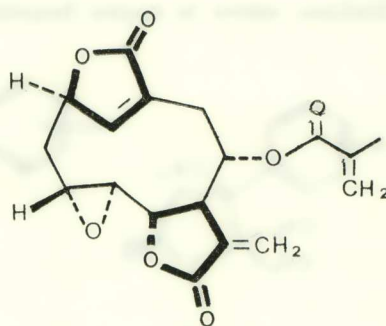
ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— **γ-Lactones (1). Synthèse de nouvelles γ-lactones par transposition intramoléculaire**, par *E. Costakis, A. Lavidas, et G. Tsatsas\**. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

On étudie la synthèse de nouvelles γ-lactones par transposition intramoléculaire étant entendu que des γ-lactones jouent un grand rôle du point de vue Pharmacologique. On donne le mécanisme de transposition intramoléculaire, type Wagner-Meerwein, basé sur de données spectrophotométriques et expérimentales.

Il est connu que le squelette de la γ-butyrolactone constitue la structure caractéristique d'un grand nombre de substances, surtout d'origine naturelle (comme p. ex. la vernolepine, l'éléphartopine etc.) dont beaucoup présentent un grand intérêt pharmacologique [1-3]. Cet intérêt a conduit plusieurs chercheurs à s'occuper à trouver de méthodes de préparation synthétique de molécules surtout naturelles [4] ou, alors, par diverses transformations pour améliorer les propriétés pharmacologiques [5-7].



vernolepin

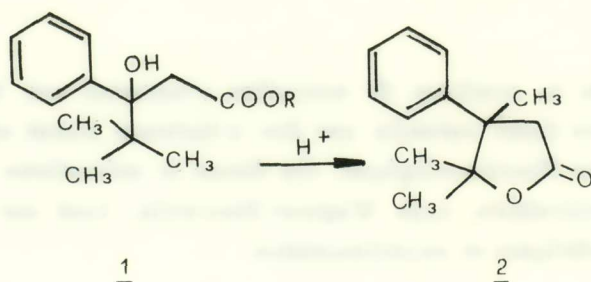


elephantopine

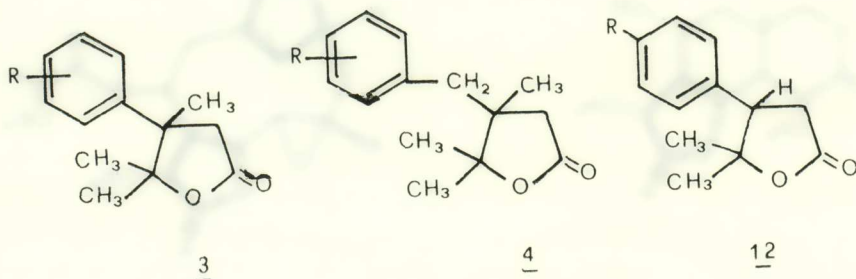
Avec ces données pour l'intérêt pharmacologique de γ-lactones (que l'on pourrait entendre, comme p.ex. les glycosides cardiotoniques) nous

\* Ε. ΚΩΣΤΑΚΗ - ΑΘ. ΛΑΒΙΔΑ - Γ. ΤΣΑΤΣΑ, γ-Λακτόνοι (1). Σύνθεσις νέων λακτονώων δι' ἑνδομοριακῆς μεταθέσεως.

sommes revenus sur quelques - unes de nos acquisitions en ce qui concerne l'intérêt et les possibilités de la transposition intramoléculaire (1 → 2) à la formation de nouvelles  $\gamma$ -lactones à intérêt pharmacologique.



Pour la première fois en 1946 l'un de nous (G. Tsatsas) [8, 9] par action d'acide sulfurique concentré sur le  $\beta$ -hydroxy-acide ou éthylester 1 a obtenu, presque quantitativement, la  $\gamma$ -lactone 2. Plus tard, en 1968 [10] à notre Laboratoire, cette méthode se généralise avec la préparation de  $\gamma$ -lactones substituées sur le noyau benzénique (3). En 1978 [11], le même Laboratoire a poursuivi l'effort dans cette direction pour élargir les possibilités de cette réaction avec la synthèse de  $\gamma$ -lactones de formule 4, dans lesquelles le nouvel élément est la présence du groupe, méthylénique, entre le noyau benzénique et le cycle lactonique.



Dans le présent travail, nous avons utilisé pour la première fois à la place du groupe tert-butyle le groupe isopropyle (11) dans le but de prouver le déplacement de l'hydrogène à la formation de la  $\gamma$ -lactone 12, et la spécificité de l'acide sulfurique concentré comme réactif de lactonisation par transposition intramoléculaire. Ceci était nécessaire mais en même temps donnait la possibilité de formuler de molécules qui pourraient avoir un intérêt pharmacologique.

## S Y N T H E S E

Pour la préparation de  $\gamma$ -lactones de formule 12 (R=H ou OCH<sub>3</sub>) nous avons utilisé comme matière première l'isopropylphénylcétone [12, 13] (10 R=H) et l'isopropyl-p-méthoxyphénylcétone [14] (10 R=OCH<sub>3</sub>). Ces cétones ont été obtenues à partir de benzaldéhydes 5 correspondants, soit par l'intermédiaire de leurs oximes 6  $\rightarrow$  nitriles 7  $\rightarrow$  cetimines 8 et hydrolyse (HCl) soit à partir du carbinol 9 par oxydation chromique en milieu acide (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La cétone 10 par action d'ester bromacétique en présence de zinc (reaction Reformatsky), conduit au  $\beta$ -hydroxy-ethyl-ester 11 qui par traitement à l'aide d'acide sulfurique concentré (96%) à 0° et hydrolyse (H<sub>2</sub>O) donne la  $\gamma$ -lactone 12 (R=H ou OCH<sub>3</sub>).

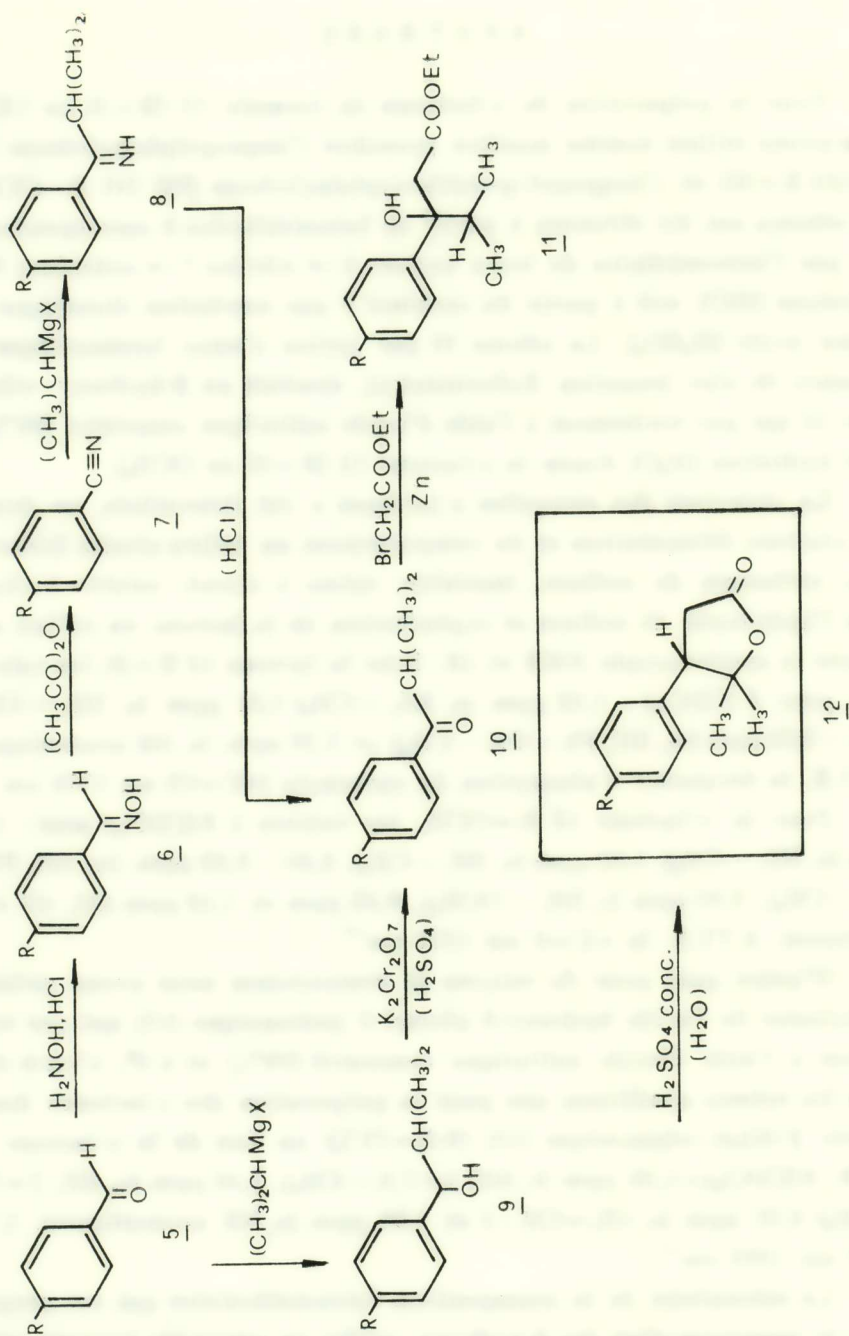
La structure des nouvelles  $\gamma$ -lactones a été déterminée, en dehors des analyses élémentaires et du comportement en milieu alcalin (bicarbonate, carbonate de sodium, insoluble, même à chaud, soluble à chaud dans l'hydroxyde de sodium et régénération de la lactone en milieu acide) par la spectroscopie NMR et IR. Pour la lactone 12 R=H, les valeurs sont pour  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1,02 ppm (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) 1,51 ppm (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,62—3,66 ppm (m, 3H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>) et 7,28 ppm. (s, 5H aromatiques). A l'I.R. la fréquence d'absorption du carbonyle ( $\nu$  C=O) est 1775 cm<sup>-1</sup>.

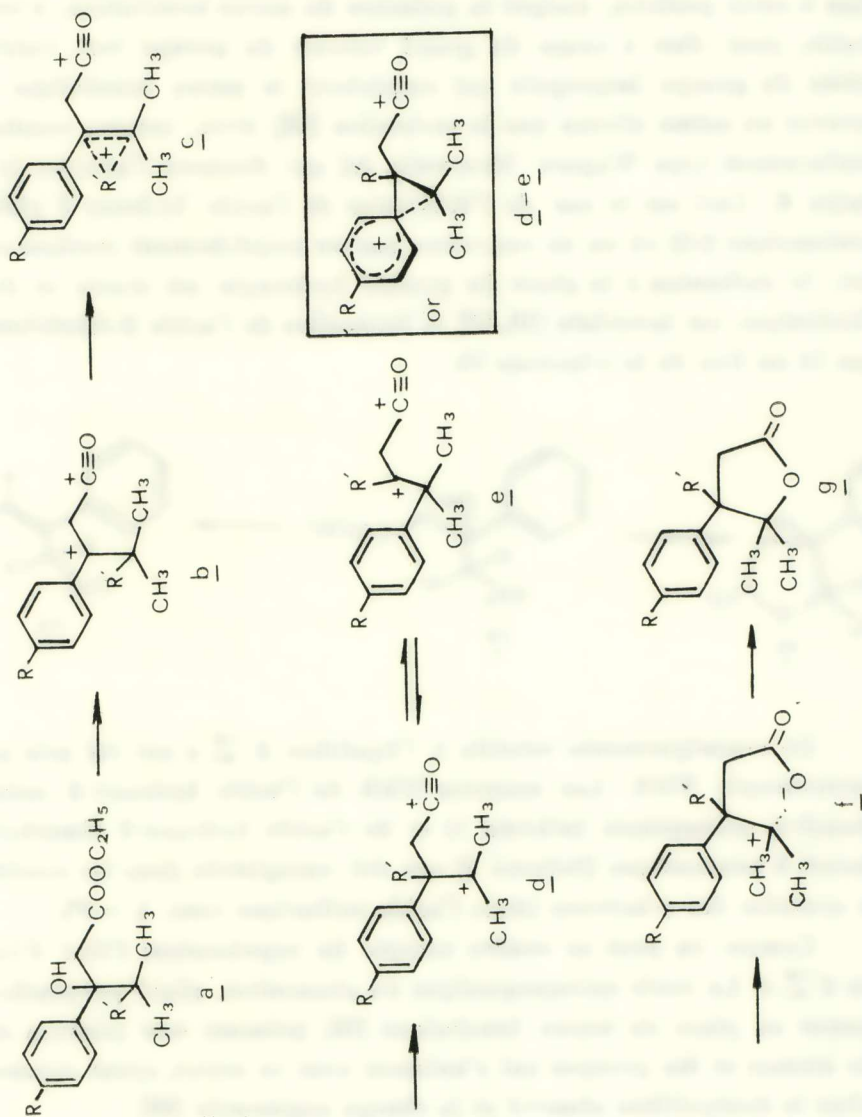
Pour la  $\gamma$ -lactone 12 R=OCH<sub>3</sub> les valeurs à  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) sont: 1,02 ppm (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,52 ppm (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,80—3,63 ppm. (m, 3H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>), 3,80 ppm (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6,85 ppm et 7,12 ppm (2d, 4H aromatiques). A l'I.R. la  $\nu$ C=O est 1772 cm<sup>-1</sup>.

D'autre part pour de raisons de comparaison nous avons préparé l'éthylester de l'acide hydroxy-3 phenyl-3 pentanoïque (13) qui par traitement à l'aide d'acide sulfurique concentré (96%) et à 0°, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que pour la préparation des  $\gamma$ -lactones donne l'acide  $\beta$ -éthyl-cinnamique (14) (Rdt=72%) au lieu de la  $\gamma$ -lactone 15. NMR,  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>)=1,05 ppm (t, 3H, J=7,5, -CH<sub>3</sub>), 3,10 ppm (q, 2H, J=7,5, -CH<sub>2</sub>) 6,01 ppm (s, 1H, =CH-) et 7,36 ppm (s, 5H aromatiques). L'IR  $\nu$ CO est 1685 cm<sup>-1</sup>.

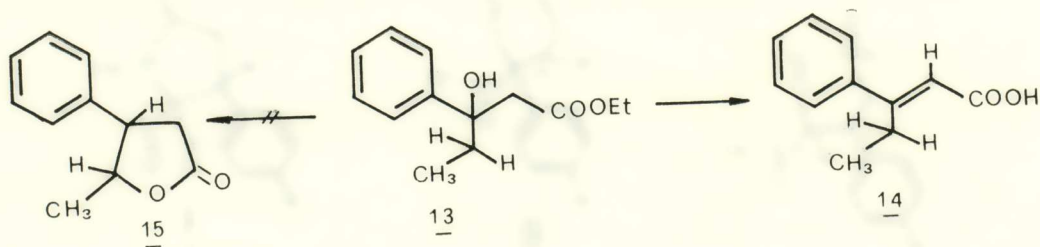
Le mécanisme de la transposition intramoléculaire qui est proposé pour la transformation des  $\beta$ -hydroxy-acides ou esters (de formule générale **a**) en  $\gamma$ -lactones (formule générale **g**) est le suivant :







Tout d'abord on considère la formation du carbonion à la place du groupe hydroxyle et de l'oxocarbanion à la place de l'ester (**b**). Le carbonion à cette position, malgré la présence du noyau benzénique, n'est pas stable, peut-être à cause du grand volume du groupe tert. butyle ou même du groupe isopropyle qui empêchent le noyau benzénique de se trouver au même niveau que le carbonion [15], avec, comme resultat un déplacement type Wagner - Meerwein (**c**) qui donnera l'isomère le plus stable **d**. Ceci est le cas de l'éthylester de l'acide hydroxy-3 phényl-3 pentanoïque (13) où on ne rencontre pas un empêchement sterique essentiel, le carbonion à la place du groupe hydroxyle est stable et durant l'hydrolyse, est favorisée [16, 17] la formation de l'acide β-éthylcinnamique 14 au lieu de la γ-lactone 15.

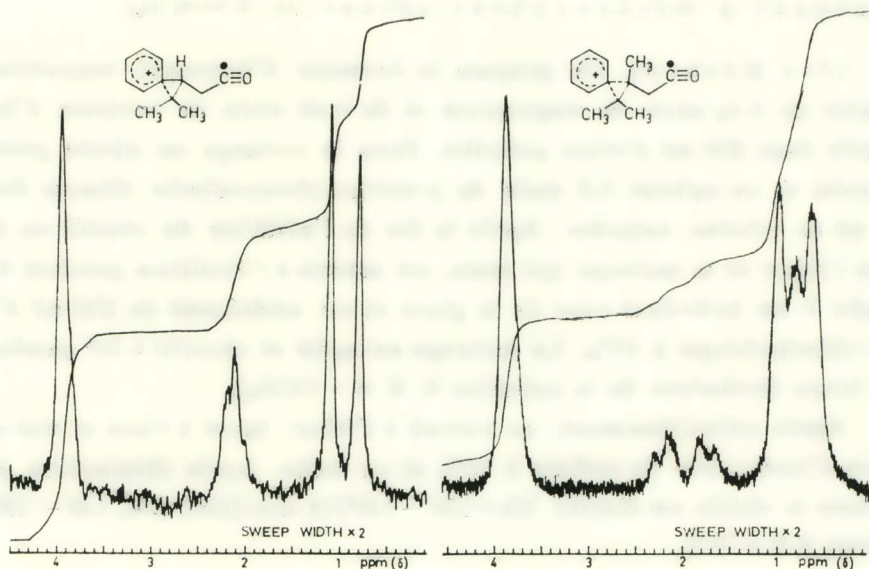


De renseignements relatifs à l'équilibre  $d \rightleftharpoons e$  ont été pris par la spectroscopie NMR. Les spectres NMR de l'acide hydroxy-3 méthyl-4 phenyl-3 pentanoïque (schéma 1) et de l'acide hydroxy-3 diméthyl-4, 4 phenyl-3 pentanoïque (Schema 2) ont été enregistrés dans les conditions de synthèse des γ-lactones (dans l'acide sulfurique conc. à  $=0^{\circ}$ ).

Comme on peut se rendre compte ils représentent l'état d'équilibre  $d \rightleftharpoons e$ . Le cycle cyclopropanique du phenonion, placé perpendiculairement au place du noyau benzénique [15] présente une position stable des atomes et des groupes qui s'unissent avec ce noyau, ayant comme resultat le déséquilibre observé et la charge augmentée [18].

De spectres analogues NMR avec ce prototype ont été enregistrés dans  $\text{FSO}_3\text{H}$  à  $-20^{\circ}$ .

Enfin le stade d'hydrolyse doit contenir le stade transitoire f car il est connu que le carbonion va vers la direction qui conduit à la forma-



tion du produit avec la plus petite tension stéréochimique [19] c'est-à-dire la  $\gamma$ -lactone **g**.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris dans un appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. De même, les points d'ébullition ne sont pas corrigés. Les spectres NMR ont été enregistrés dans un spectrophotomètre Varian EM. 360 ou A-60 avec prototype intérieur TMS. Les spectres IR ont été pris au spectrophotomètre Perkin-Elmer 257 ou 521 dans le Nujol. Les analyses élémentaires ont été faites aux Laboratoires de Microanalyse du CNRS (France) et à ceux de Ciba-Geigy (Suisse) que nous remercions.

Pour les chromatographies sur couche mince (t.l.c.) ou sur colonne nous avons utilisé respectivement l'Aluminiumoxid G et l'Aluminiumoxid Standardisiert Act II-III Absorption (Merk). Le développement des t.l.c. a été fait dans une atmosphère d'iode.

A partir de l'oxime du *p*-méthoxybenzaldehyde (6, R=OCH<sub>3</sub>) (qui a été obtenue avec un Rdt de 80% [20]) nous avons préparé le *p*-méthoxybenzonitrile (7, R=OCH<sub>3</sub>) par action d'anhydride acétique [21] avec un Rdt de 81%.



Isopropyl-p-méthoxyphénylcétone (10, R=OCH<sub>3</sub>).

1<sup>ère</sup> Méthode. On prépare le bromure d'isopropyl-magnésium à partir de 0,4g-atom de magnésium et de 0,42 mole de bromure d'isopropyle dans 200 ml d'éther anhydre. Dans le mélange on ajoute goutte à goutte et en agitant 0,3 mole de p-méthoxybenzonnitrile dissous dans 250 ml de toluène anhydre. Après la fin de l'addition du réactif on distille l'éther et le mélange qui reste, est soumis à l'ébullition pendant 6h, ensuite il est hydrolysé avec de la glace et est additionné de 250 ml d'acide chlorhydrique à 10%. Le mélange est agité et chauffé à 50° pendant une heure (hydrolyse de la cetimine 8, R = -OCH<sub>3</sub>).

Après refroidissement, on extrait à l'éther, laver à l'eau et une solution d'hydroxyde de sodium à 10% et on sèche. Après élimination des solvants le résidu est distillé. Eb=158—160°/18 mm (bibl. [14], 149—150°/14 mm) Rdt=78%.

2<sup>e</sup> Méthode. On prépare le bromure d'isopropylmagnésium à partir de 0,5g-atom de magnésium et de 0,55 mole de bromure d'isopropyle dans 250 ml d'éther anhydre.

Le mélange est refroidi à -25° et sous agitation on y ajoute goutte à goutte 0,4 mole de p-méthoxybenzaldehyde dissous dans 250 ml d'éther anhydre. Après la fin de l'addition du réactif, l'agitation est poursuivie pendant 4h, à -20° et ensuite le mélange est hydrolysé d'abord à l'eau et ensuite avec une solution d'acide sulfurique à 10%. La couche étherée est lavée à l'eau ensuite au bicarbonate de sodium, séchée et enfin le solvant est éliminé. Le résidu (isopropyl-p-méthoxy phénylcarbinol 9, R=OCH<sub>3</sub>) sans autre traitement est oxydé avec 80g de bichromate de potassium dans 450 ml d'eau et 65g d'acide sulfurique conc. (mélange chromique) à la t° ambiante. On agite pendant 30' et on extrait à l'éther. Après un traitement habituel et élimination du solvant, le résidu est distillé sous pression réduite. Eb=158—160°/18 mm, Rdt=71%.

Isopropyl-phénylcétone (10, R=H).

Elle a été préparée par le même procédé avec un Rdt de 88%.

(1<sup>ère</sup> méthode) et Rdt=74% (2<sup>e</sup> méthode).

Eb=96—98°/14 mm (bibl. [22] 102°/15 mm).



Hydroxy-3 méthoxy-4 phenyl-3 pentanoate d'éthylester (11, R=H).

Reaction Reformatsky. Elle a été effectuée dans de conditions anhydres à partir de 0,2 mole d'isopropylphénylcétone, 0,22 mole de bromoacétate d'éthyle et de 0,22 g-atom de Tubans de zinc traité dans 150 ml de benzène anhydre. Quand la réaction s'est calmée, le mélange est chauffé pendant 1 h sur b-marie et ensuite il est hydrolysé en refroidissant avec 120 ml d'acide sulfurique à 10%. La couche benzénique est lavée avec une solution à 5% d'acide sulfurique, à l'eau et séchée. Après élimination du benzène le résidu est fractionné. Point d'ébullition 153–154°/13 mm Rendement 70%.

Analyse  $C_{14}H_{20}O_3$  (236,30)

Calc. % : C 71,16 H 8,53

Tr. % : C 71,21 H 8,47

L'acide hydroxy-3 méthoxy-4 phényl-3 pentanoïque a été préparé à partir de son éster (11, R=H) par hydrolyse (KOH 20%). F=115–117° [23].

Hydroxy-3 méthyl-4 (p-méthoxyphényl)-3 pentanoate d'éthyle (11, R=OCH<sub>3</sub>).

Il a été obtenu comme le 11, R=H à partir d'isopropyl-p-méthoxyphénylcétone. (Eb=162–164°/18 mm Rendement 68%).

Analyse  $C_{15}H_{22}O_4$  (266,32)

Calc. % : C 67,65 H 8,33

Tr. % : C 67,75 H 8,48

Hydroxy-3 phenyl-3 pentanoate d'éthyle (13).

Il a été préparé comme le précédent 11 R=H à partir de l'éthylphénylcétone. Eb=137–140°/14 mm. Rdt=72%.

Analyse  $C_{13}H_{18}O_3$  (222,27)

Calc. % : C 70,24 H 8,16

Tr. % : C 70,12 H 8,17

$\gamma$ -lactone de l'acide hydroxy-4 méthyl-4 phényl-3 pentanoïque. (12, R=H).

Dans 25 ml d'acide sulfurique concentré (96%) on ajoute par petites portions avec agitation et en refroidissant (0°) 0,05 mole d'hydroxy-3 méthyl-4 phényl-3 pentanoate d'éthyle.

Après la fin de l'agitation, le mélange est agité pendant 5' et ensuite versé dans 250 ml d'eau glacée. Le produit blanc formé est filtré, lavé et séché. F=92—93° après recristallisation dans éther-éther de pétrole. Rdt=96%.

Analyse  $C_{12}H_{14}O_2$  (190,23)

Calc. % : C 75,76 H 7,42

Tr. % : C 75,81 H 7,62

$\gamma$ -lactone de l'acide hydroxy-4 méthyl-4 (p-méthoxyphényl)-3-pentanoïque (12, R=OCH<sub>3</sub>).

Elle a été préparée comme la précédente à partir del hydroxy-3 méthyl-4 (p-méthoxy-phényl)-3 pentanoate d'éthyle avec un Rdt de 95%. F=118—119° après recristallisation dans éther-éther de pétrole.

Analyse  $C_{13}H_{16}O_3$  (220,25)

Calc. % : C 70,88 H 7,32

Tr. % : C 71,01 H 7,40

Nous avons aussi préparé la  $\gamma$ -lactone de l'acide hydroxy-4 diméthyl-3, 4 phényl-3 pentanoïque [89] dans le but de comparer avec les nôtres.

Acide  $\beta$ -éthyl-cinnamique (14).

0,05 mole de hydroxy-3 phénylpentanoate d'éthyle ont été traités avec 25 m d'acide sulfurique conc. (96 %) à 0°, comme pour les lactones. Après hydrolyse on obtient l'acide  $\beta$ -éthylcinnamique avec un Rt de 72%. F=94—95° (éther+éther de pétrole) (bibl. [24] F=93—95°).

#### Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν μελετᾶται ἡ σύνθεσις νέων  $\gamma$ -λακτονῶν δι' ἐνδομοριακῆς μεταθέσεως.

Ἐκτὸς ἀπὸ τὴν σύνθεσιν νέων  $\gamma$ -λακτονῶν, δίδεται ὁ μηχανισμὸς τῆς ἐνδομοριακῆς μεταθέσεως, τύπου Wagner - Meerwein, ὁ ὁποῖος στηρίζεται εἰς φασματοσκοπικὰ καὶ ἄλλα πειραματικὰ δεδομένα.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. J. L. Hartwell, and B. J. Abbott, *Adv. Pharmacol. Chemother.*, **7**, 117 (1969).
2. S. M. Kupcham - M. A. Eakin, and A. M. Thomas, *J. Med. Chem.*, **14**, 1147 (1971)
3. K-H. Lee - E. S. Huang - C. Piantatosi - J. Pagano, and T. A. Geissman, *Cancer Res.*, **31**, 1649 (1971).
4. A. Grieco, *Synthesis*, 67 (1975).
5. G. A. Howie - P. E. Manni, add J. M. Cassady, *J. Med. Chem.* **17**, 840 (1974).
6. K-H. Lee - S-H. Kim - H. Furukawa, - and C. Piantadosi, *J. Med. Chem.*, **18**, 59 (1975).
7. S. S. Dehal - B. A. Marples - R. J. Stretton, and J. R. Traynor, *J. Med. Chem.* **23**, 90 (1980).
8. G. Tsastas, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Paris (1946).
9. G. Tsatsas, *Ann. Chim.* **1**, 342 (1946).
10. G. Tsatsas et G. Cotakis, *Bull. Soc. Chim. (Fr.)*, 3609 (1970).
11. G. Fytas - E. Costakis et G. Tsatsas, *Praktika de l'Acad. d'Athènes*, **54**, 409 (1980).
12. P. L. Pickard and S. H. Jenkins. *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 5899 (1953).



13. B. E. Hudson and C. R. Hauser, *J. Amer. Chem. Soc.*, **63**, 3163 (1941).
14. Beilstein, 8 (I), p. 553.
15. G. A. Olah - C. U. Pittman, Jr., - E. Namanworth, and M. B. Comisarow, *J. Amer. Chem. Soc.*, **88**, 5571 (1966).
16. V. Gold and R. S. Satchell, *J. Chem. Soc.*, B, 600 (1966).
17. V. Gold and L. G. Gruen, *J. Chem. Soc.*, B, 600 (1966).
18. C. U. Pittman, Jr., and G. A. Olah, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 2998, 5123 (1965).
19. L. Liler. Réaction Mechanisms in Sulphuric Acid in Organ Chemistry, in A. T. Blomquist ed Vol. 23, Academic Press, London and N. Y., 1971, p. 196.
20. H. M. Kissman and J. Williams, *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 5323 (1950).
21. R. Fitting and O. Kaafft. *Liebigs Ann. Chem.*, **208**, 71 (1881)
22. A. Magnani and S. M. McElvain, *J. Amer. Chem. Soc.*, **60**, 813 (1938).
23. Y. Maroni - Bernaud - G. Gilard - A. Montalla - M. Perry and J. E. Dubois, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3243 (1966).
24. A. Stoermer - R. Grimm and G. Laage, *Ber.*, **50**, 959 (1917).