

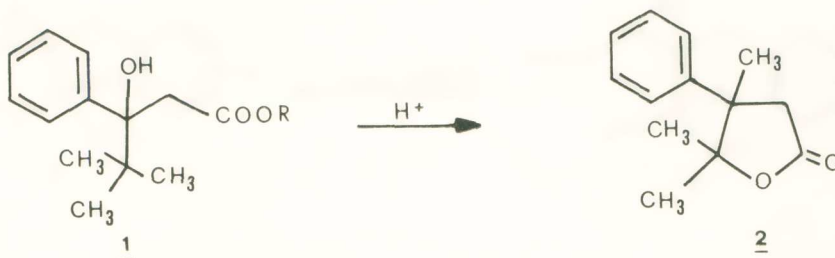
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— **Synthèse de nouvelles γ -lactones par transposition intramoléculaire et dérivés d'un intérêt pharmacologique probable, par G. Fytas - E. Costakis - G. Tsatsas*.**

Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

Aujourd'hui nous connaissons un grand nombre de substances naturelles, qui comprennent dans leur structure le squelette de la γ -butyrolactone. La présence et probablement la relation de cette caractéristique structurale avec les propriétés pharmacologiques intéressantes que possèdent certaines de ces substances [1-4], a incité plusieurs chercheurs à s'occuper d'une manière plus générale de la synthèse des γ -lactones [5-9].

Dans un aspect plus général qui concerne le domaine des γ -lactones ce travail constitue le prolongement et la généralisation d'une méthode originale de synthèse des γ -lactones par transposition intramoléculaire dont les dérivés pourraient avoir des propriétés pharmacologiques probables.

Cette méthode a été découverte en 1946 par le Prof. G. Tsatsas [10, 11] et concernait la formation de la γ -lactone du type 2 en traitant le β -hydroxy-acide ou ester 1 avec le H_2SO_4 conc. dans des conditions déterminées.



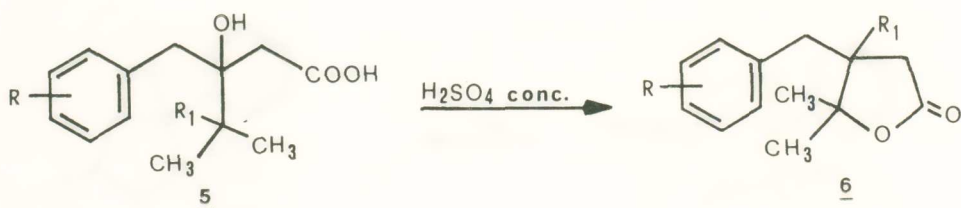
Plus tard en 1968 [12], la méthode est généralisée avec la synthèse de nouveaux dérivés 3 substitués sur le noyau benzénique; la structure

* Γ. ΦΥΤΑ - Ε. ΚΩΣΤΑΚΗ - Γ. ΤΣΑΤΣΑ, Σύνθεση νέων γ -λακτονών δι' ενδομοριακής μεταθέσεως και παράγωγα αὐτῶν, πιθανοῦ φαρμακολογικοῦ ἐνδιαφέροντος.

des γ -lactones préparées est confirmée par une autre voie de synthèse et comme mécanisme est proposé celui de la transposition retropinacolique. Récemment [13] par transposition intramoléculaire ont été préparées les diméthyl-5,5 phényl-4 dihydro-4,5 furannones-2 (3 H) (4) en traitant les acides (ou leurs esters éthyliques) hydroxy-3 phényl-3 méthyl-4 pentanoïques par le H_2SO_4 conc. Le mécanisme qui est proposé dans ce travail est du type Wagner - Meerwein et il est basé aux données bibliographiques et expérimentales, notamment du RMN.



Le présent travail est un prolongement de la réaction ci-dessus aux β -hydroxy-acides du type 5; les lactones ainsi obtenues sont de formule générale 6.



Le mécanisme proposé qui conduit les acides 5 aux lactones 6 est donné dans le schéma 1. Brièvement, la dissolution de l'acide 5 dans le H_2SO_4 conc. est suivie par la formation d'une part d'un ion de carbonium à la position de l'hydroxyle alcoolique tertiaire et d'autre part d'un ion d'oxocarbonium à la position du carboxyle (c) et ceci par l'intermédiaire de l'acide conjugué b [14 - 16]. L'ion c est instable

(au cas contraire il y aurait formation d'une β -lactone) et est soumis à une transposition du type Wagner-Meerwein [17-19] pour donner l'ion e par l'intermédiaire d'un ion de carbonium non classique d. Enfin l'ion e

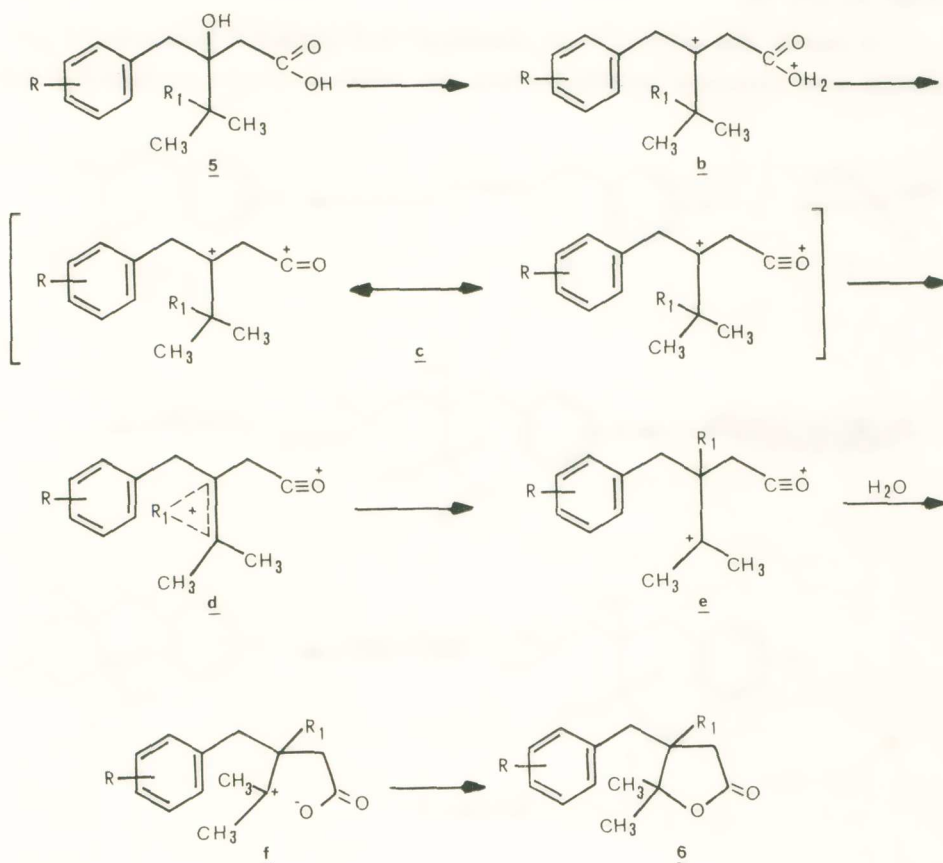


Schéma 1.

fournit par hydrolyse la γ -lactone 6 par l'intermédiaire du f étant donné que tous les ions de carboniums subissent des transpositions vers la direction qui conduit aux produits qui présentent le plus petit empêchement stérique.

Afin de synthétiser les γ -lactones de formule générale 6 qui font l'objet du présent travail, nous avons suivi la voie des réactions qui est

donnée au schéma 2. Nous avons utilisé comme matières premières les méthyl-3 et diméthyl-3,3 phényl-1 butanones-2 substituées (9) que nous avons obtenues en faisant réagir l'isobutyronitrile (7, $R_1=H$) ou le pivalonitrile (7, $R_1=CH_3$) avec les halogénures de benzyl-magnésium, substitués ou non (8).

A partir des méthyl-3 et diméthyl-3,3 phényl-1 butanones-2 préparées, nous obtenons les éthyl esters des acides méthyl-4 et diméthyl-4,4

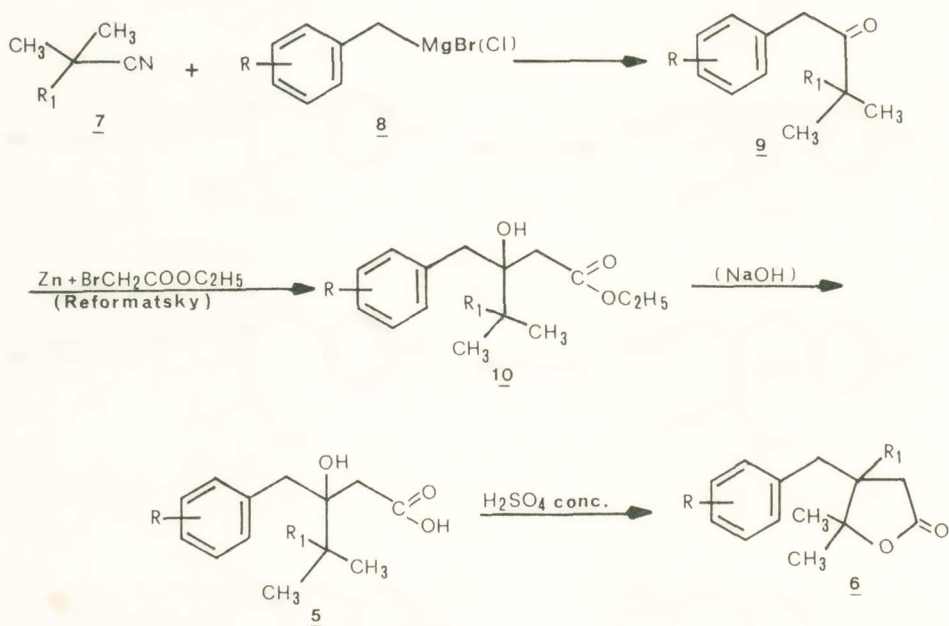


Schéma 2.

hydroxy-3 benzyl-3 pentanoïques (10) qui sans aucun autre traitement sont transformés par saponification aux hydroxy-acides correspondants 5. Les hydroxy-esters 10 sont des produits huileux qui se décomposent lentement à la température ambiante ou par chauffage. Les β -hydroxy-acides traités par le H_2SO_4 conc. donnent, par transposition intramoléculaire, comme nous l'avons déjà dit, les γ -lactones du type 6, soit les diméthyl-5,5 et les triméthyl-4,5,5 benzyl-4 dihydro-4,5 furannes-2 (3 H).

Comme nous l'avons déjà cité, la synthèse des dérivés d'un intérêt pharmacologique probable fait objet de ce travail. Les transformations des γ -lactones 10 mentionnées par la suite, ont été réalisées en se basant aux conclusions tirées de l'étude qui concerne la relation structure-activité pharmacologique d'un grand nombre d'alcools d'un très grand spectre structural. En conclusion, les poly-hydroxy dérivés possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes [20-22], ce qui nous a

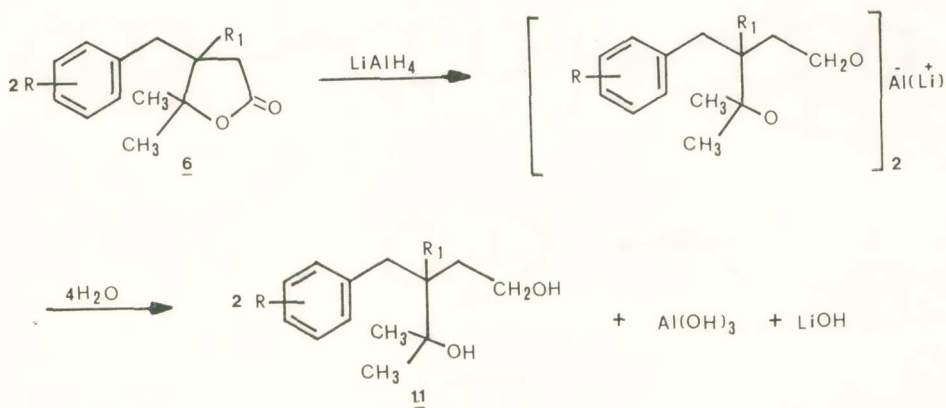


Schéma 3.

incité à synthétiser les composés du type 11. Par ailleurs, ayant connaissance de certains modèles du type de la muscarine [23, 24] nous avons transformé les γ -lactones du type 6 aux dérivés 12.

Pour la préparation des diols 11, les γ -lactones 6 sont réduites avec le LiAlH_4 (schéma 3).

Malgré l'intérêt théorique de l'équation du schéma 3, une série d'expériences a prouvé que les pentanediols - 1, 4 11 s'obtiennent avec un rendement presque quantitatif avec un excès de LiAlH_4 (1 mole de γ -lactone/1 mole de LiAlH_4) [13].

En fin, pour la synthèse des dérivés tetrahydrofuranniques 12, nous avons utilisé les pentanediols - 1, 4 11 (schéma 3) que nous avons traité avec une quantité équimoléculaire de chlorure de p-bromobenzènesulfonyle (BsCl) en présence de pyridine. Le mécanisme de la réaction qui

est basé sur les données bibliographiques théoriques et expérimentales [25 - 29] est donné au schéma 4.

Nous pouvons observer que le BsCl est initialement attaché à la fonction alcool primaire. Puis, en présence de base (pyridine) la fonction alcool libre attaque l'atome de carbone en α en provoquant ainsi l'élimination de la fonction BsO^- ; il se forme l'ion d'oxonium qui sous l'influence du réactif nucléophile fournit le dérivé tetrahydrofurannique 12.

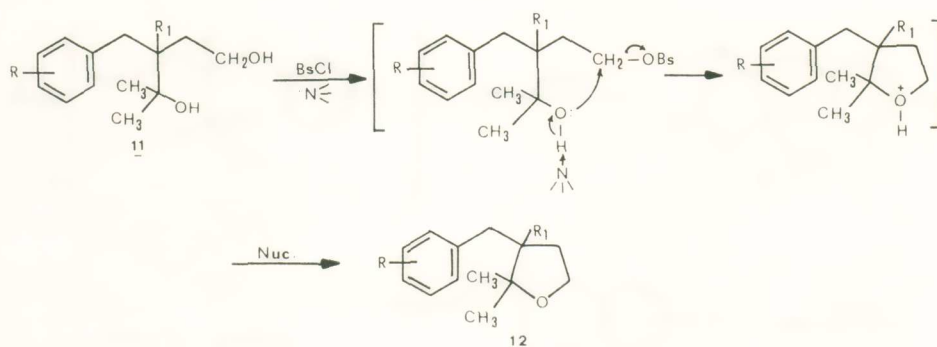


Schéma 4.

Spectroscopie.— La structure de tous les produits intermédiaires et définitifs a été vérifiée en dehors des analyses élémentaires, à l'aide de la spectroscopie IR et RMN.

IR.— Dans tous les spectres à l'IR les fréquences d'absorption des fonctions caractéristiques représentent leur structure [33]. Dans les spectres d'absorption des cétones 9 les fréquences d'absorption pour le $\nu(\text{C}=\text{O})$ se situent vers $1704-1712\text{ cm}^{-1}$ (tableau I). Pour tous les hydroxyacides les fréquences d'absorption pour les $\nu(\text{C}=\text{O})$ sont situées vers $1675-1710\text{ cm}^{-1}$. Quant à la fonction $\nu(\text{OH})$ les hydroxy-acides qui cristallisent avec de l'eau (No 24-29) présentent à l'IR une large absorption vers $3450-3475\text{ cm}^{-1}$, $3150-3160\text{ cm}^{-1}$ et $2630-2640\text{ cm}^{-1}$. Les hydroxy-acides qui ne cristallisent pas avec de l'eau (No 30-34) absorbent vers $3220-3482\text{ cm}^{-1}$ et $2630-2635\text{ cm}^{-1}$ (tableau II). Les γ -lactones 6 donnent l'absorption caractéristique $\nu(\text{C}=\text{O})$ à la région $1760-1775\text{ cm}^{-1}$ (tableau III). Enfin les pentanediols -1,4 donnent l'absorption $\nu(\text{OH})$ à la région $3200-3300\text{ cm}^{-1}$ (voir partie expérimentale).

RMN.— Tous les spectres RMN des produits intermédiaires et définitifs correspondent à la structure déterminée. Des exemples représentatifs sont donnés dans la partie expérimentale.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris dans l'appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS ainsi qu'au Laboratoire de Microanalyse de la Société CIBA-GEIGY, que nous remercions vivement. Les spectres RMN proton ^1H ont été enregistrés sur un appareil Varian A60; les déplacements chimiques sont donnés en δ (ppm) par rapport au TMS en référence interne. Dans le texte: s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet et sl: signal large. Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Rerkin-Elmer modèle 177.

Méthyl-3 et diméthyl-3,3 phényl-1butanones-2 (9).

Méthode A.

L'organomagnésien 8 est préparé à partir de 0,24 atom-gram de magnésium, 0,26 mole de chlorure de benzyle substitué ou non et 180 ml d'éther anhydre. Dans la solution étherée ainsi obtenue on ajoute goutte à goutte et sous agitation 0,20 mole d'isobutyronitrile (7, $R_1 = \text{H}$) ou de pivalonitrile (7, $R_1 = \text{CH}_3$), en solution dans 40-50 ml d'éther. L'agitation est poursuivie pendant 1h, puis le mélange est chauffé à reflux pendant 2h. On décompose sous refroidissement avec une solution de HCl à 18% (200 ml) et laisse une nuit pour l'hydrolyse complète de la cétimine. On sépare la couche étherée, lave à l'eau et une solution de NaOH à 10% puis de nouveau à l'eau et sèche (Na_2SO_4). Après évaporation du solvant le résidu est distillé sous pression réduite.

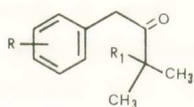
Méthode B.

On prépare l'organomagnésien 8 en utilisant 0,24 atom-gram de magnésium, 0,26 mole de chlorure de benzyle substitué ou non dans un mélange de 160 ml de toluène anhydre et de 16,5 ml de THF à 40°C

pendant 3h. Dans la suspension de l'organomagnésien on ajoute goutte à goutte et sous forte agitation 0,20 mole d'isobutyronitrile (7, $R_1=H$) ou de pivalonitrile (7, $R_1=CH_3$) en solution dans 40-50 ml de toluène anhydre. Après quoi on chauffe le mélange pendant 3h vers 60-65°C, refroidit et hydrolyse comme précédemment. Le résidu est distillé sous pression réduite.

La méthode, les constantes physiques, les rendements et les analyses élémentaires des méthyl-3 et diméthyl-3,3 phényl-1 butanones-2 (9) préparées sont donnés dans le tableau I.

T A B L E A U I



Méthyl-3 et diméthyl-3,3phényl-1butanones-2 (9)

N ^o	R	R ₁	FORMULE	Eb ^o C/mm	METHODE	IR (cm ⁻¹)	ANALYSE **	
			BRUTE		SYNTHESE			RDT%
13	H	H	C ₁₁ H ₁₄ O	107-110 ^o /11	A	74	1710	ref.30
14	p-CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₆ O	138-140 ^o /21	A	71	1707	C,H
15	p-CH(CH ₃) ₂	H	C ₁₄ H ₂₀ O	124-127 ^o /10	A	56	1710	C,H
16	p-CH ₂ CH ₃	H	C ₁₃ H ₁₈ O	97-99 ^o /0,4	A	58	1708	C,H
17	o-CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₆ O	128-130 ^o /12	A	57	1710	ref.31
18	p-Cl	H	C ₁₁ H ₁₃ ClO	100-102 ^o /0,03	B	41	1705	C,H,Cl
19	H	CH ₃	C ₁₂ H ₁₆ O	116-118 ^o /18	A	60	1712	ref.32
20	p-CH ₃	CH ₃	C ₁₃ H ₁₈ O	90-92 ^o /0,05*	A	43	1705	C,H
21	p-CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₁₄ H ₂₀ O	94-96 ^o /0,03	A	44	1710	C,H
22	p-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₅ H ₂₂ O	99-101 ^o /0,04	A	41	1706	C,H
23	p-Cl	CH ₃	C ₁₂ H ₁₅ ClO	103-105 ^o /0,03	B	43	1704	C,H,Cl

(*) F = 33 - 35° C.

(**) Voir tableau IV.

Acides hydroxy-3 benzyl-3 méthyl-4 et hydroxy-3 benzyl-3 diméthyl-4,4 pentanoïques (5, $R_1=H$ et CH_3).

Méthode A.

Réaction de Reformatsky.— Dans une solution de 0,20 mole de méthyl-3 ou de diméthyl-3,3 phényl-1 butanone-2 (9, $R_1=H$ ou CH_3) et de 0,21 mole de bromoacétate d'éthyle dans 120 ml de benzène anhydre on ajoute 0,21 atom-gram de zinc en fines bandes et l'ensemble est chauffé attentivement pour faire démarrer la réaction. Après cessation de la réaction vive on chauffe à reflux jusqu'à disparition complète du zinc (environ 2h). Le mélange est hydrolysé en refroidissant avec une solution de H_2SO_4 à 20% (120ml); on sépare la couche benzénique, lave à l'eau, sèche (Na_2SO_4) et distille le solvant sous pression réduite. Le résidu huileux qui contient l'hydroxy-3 benzyl-4 ou l'hydroxy-3 benzyl-3 diméthyl-4,4 pentanoate d'éthyle (10), est saponifié avec un excès d'une solution hydro-alcoolique de NaOH à 20%, en chauffant pendant 5h à reflux. Après élimination de l'alcool sous pression réduite, on ajoute un grand volume d'eau et extrait à l'éther les matières non saponifiées. La solution aqueuse alcaline est acidifiée sous refroidissement avec une solution de HCl à 18%. Le précipité formé est filtré et séché à l'air.

Méthode B.

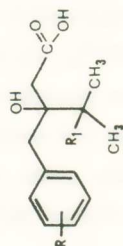
On suit le procédé précédent à la différence que nous remplaçons les bandes du zinc par de la poudre.

Dans le tableau II sont citées les constantes physiques, les rendements, les analyses élémentaires, la méthode et les valeurs de fréquence d'absorbtion des fonctions caractéristiques à l'IR des acides préparés 5. Dans le cas où des valeurs ne sont pas données, les acides ne sont pas obtenus à l'état pur en raison de leur teneur en eau (voir spectres représentatifs à l'IR et RMN).

Diméthyl-5,5 et triméthyl-4,5,5 benzyl-4 dihydro-4,5 furannones-2 (3H) (6, $R=H$ et CH_3).

Dans 0,03 mole d'acide hydroxy-3 benzyl-3 méthyl-4 ou d'hydroxy-3 benzyl-3 diméthyl-4,4 pentanoïque (5) on ajoute par petites quantités et

T A B L E A U II



Acides hydroxy-3benzyl-3méthyl-4 et hydroxy-3benzyl-3diméthyl-4,4pentaoïques (5).

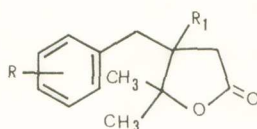
N°	R	R ₁	FORMULE BRUTE	F ^o C	METHODE SYNTHÈSE	RDT%	IR (cm ⁻¹)		ANALYSE*
							νC=O	νOH	
24	H	H	C ₁₃ H ₁₈ O ₃	73-75 ^o	A	41	1709	3475, 3160, 2635	--
25	p-Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ ClO ₃	82-83 ^o	A	43	1707	3465, 3155, 2630	--
26	o-CH ₃	H	C ₁₄ H ₂₀ O ₃	71-73 ^o	A	32	1700	3450, 3150, 2640	--
27	p-CH ₃	H	C ₁₄ H ₂₀ O ₃	--	A	35	1710	3460, 3155, 2640	--
28	p-CH ₂ CH ₃	H	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	--	A	34	1705	3465, 3160, 2640	--
29	p-CH(CH ₃) ₂	H	C ₁₆ H ₂₄ O ₃	--	A	33	1703	3472, 3160, 2635	--
30	H	CH ₃	C ₁₄ H ₂₀ O ₃	129-130 ^o	B	17	1690	3310, 2630	C, H
31	p-CH ₃	CH ₃	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	127-129 ^o	B	12	1687	3220, 2630	C, H
32	p-Cl	CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ ClO ₃	113-115 ^o	B	17	1675	3480, 2635	C, H, Cl
33	p-CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₁₆ H ₂₄ O ₃	99-101 ^o	B	10	1688	3320, 2630	C, H
34	p-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₇ H ₂₆ O ₃	146-148 ^o	B	13	1690	3482 2630	C, H

(*) Voir tableau IV.

sous agitation à 0°C 20 ml de H₂SO₄ conc. Après addition l'agitation se poursuit pendant 15 min. Le mélange est hydrolysé à froid en ajoutant de la glase et extrait à l'éther. Après avoir lavé la couche organique (H₂O, Na₂CO₃ à 5%), on sèche (Na₂SO₄) et évapore le solvant. Le résidu est distillé sous pression réduite (γ -lactones liquides) ou recristallisé dans un mélange éther-n-pentane (γ -lactones solides).

Dans le tableau III sont citées les γ -lactones synthétisées 6 avec leurs constantes physiques, rendements, analyses élémentaires et valeurs de fréquence d'absorption à l'IR.

T A B L E A U III



Diméthyl-5,5 et triméthyl-4,5,5benzyl-4dihydro-4,5furannones-2(3H) (6)

N ^o	R	R ₁	FORMULE	Eb ^o C/mm ou F ^o C	IR (cm ⁻¹)		ANALYSE *
			BRUTE		RDY%	C=O	
35	H	H	C ₁₃ H ₁₆ O ₂	132-135 ^o /0,01	90	1765	C,H
36	p-CH ₃	H	C ₁₄ H ₁₈ O ₂	151-152 ^o /0,02	90	1768	C,H
37	p-Cl	H	C ₁₃ H ₁₅ ClO ₂	140-142 ^o /0,01	92	1764	C,H,Cl
38	p-CH ₂ CH ₃	H	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	134-136 ^o /0,01	90	1767	C,H
39	p-CH(CH ₃) ₂	H	C ₁₆ H ₂₂ O ₂	154-155 ^o /0,2	91	1775	C,H
40	o-CH ₃	H	C ₁₄ H ₁₈ O ₂	91-92 ^o	92	1760	C,H
41	H	CH ₃	C ₁₄ H ₁₈ O ₂	94-95 ^o	92	1768	C,H
42	p-CH ₃	CH ₃	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	101-103 ^o	91	1760	C,H
43	p-Cl	CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ ClO ₂	103-105 ^o	93	1760	C,H,Cl
44	p-CH ₂ CH ₃	CH ₃	C ₁₆ H ₂₂ O ₂	138-140 ^o /0,02	91	1770	C,H
45	p-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₇ H ₂₄ O ₂	67-69 ^o	87	1766	C,H

(*) Voir tableau IV.

T A B L E A U IV

ANAEYSES

O N	FORMULE BRUTE	Calc. %			Tr. %		
		C	H	Cl	C	H	Cl
14	$C_{12}H_{16}O$	81,8	9,1		81,5	9,1	
15	$C_{14}H_{20}O$	82,3	9,9		82,2	9,7	
16	$C_{13}H_{18}O$	82,1	9,5		82,3	9,7	
18	$C_{11}H_{13}ClO$	67,2	6,7	18,0	67,1	6,4	17,9
20	$C_{13}H_{18}O$	82,1	9,5		82,2	9,4	
21	$C_{14}H_{20}O$	82,3	9,9		82,5	9,9	
22	$C_{15}H_{22}O$	82,5	10,2		82,6	10,3	
23	$C_{12}H_{15}ClO$	68,4	7,2	16,8	68,3	7,2	17,0
30	$C_{14}H_{20}O_3$	71,2	8,5		71,1	8,3	
31	$C_{15}H_{22}O_3$	72,0	8,9		79,0	8,9	
32	$C_{14}H_{19}ClO_3$	62,1	7,1	13,1	62,2	7,3	13,1
33	$C_{16}H_{24}O_3$	72,7	9,1		72,8	8,9	
34	$C_{17}H_{26}O_3$	73,3	9,4		73,4	9,5	
35	$C_{13}H_{16}O_2$	76,4	7,9		76,2	8,0	
36	$C_{14}H_{18}O_2$	77,0	8,3		77,1	8,4	
37	$C_{13}H_{15}ClO_2$	65,4	6,3	14,9	65,4	6,3	14,9
38	$C_{15}H_{20}O_2$	77,6	8,7		77,8	8,7	
39	$C_{16}H_{22}O_2$	78,0	9,0		78,2	9,0	
40	$C_{14}H_{18}O_2$	77,0	8,3		77,1	8,3	
41	$C_{14}H_{18}O_2$	77,0	8,3		77,0	8,4	
42	$C_{15}H_{20}O_2$	77,6	8,7		77,7	8,6	
43	$C_{14}H_{17}ClO_2$	66,5	6,8	14,0	66,4	6,8	13,9
44	$C_{16}H_{22}O_2$	78,0	9,0		77,9	9,0	
45	$C_{17}H_{24}O_2$	78,4	9,3		78,4	9,3	

Méthyl - 4 et diméthyl - 3, 4 benzyl - 3 pentane - diols - 1, 4 (11)

46) Méthyl - 4 (o - méthyl - benzyl) - 3 pentanediols - 1, 4 (11, $R = o - CH_3$, $R_1 = H$).

Une solution de 0,01 mole de diméthyl - 5, 5 (o - méthyl - benzyl) - 4 dihydro - 4, 5 furannone - 2 (3H) dans 50 ml de THF anhydre, est ajoutée goutte à goutte et sous agitation dans une suspension de 0,01 mole de $LiAlH_4$ dans 40 ml d'éther anhydre. On chauffe le mélange à reflux pendant 5 - 6 h. Après hydrolyse avec de l'eau et de NaOH à 10%, on sépare la couche organique et la sèche sur Na_2SO_4 . Après élimination des solvants, le résidu est recristallisé dans un mélange éther-n-pentane. $F = 56 - 58^\circ C$. Rendement 96%.

A n a l y s e $C_{14}H_{22}O_2$, Calc. % : C 75,6 H 10,0

Tr. % : C 75,5 H 9,8

Spectre IR (Nujol) : $\nu(OH)$ 3300 cm^{-1} .

47) Diméthyl - 3, 4 benzyl - 3 pentanediol - 1, 4 (11, $R = H$, $R_1 = CH_3$).

On la prépare comme la 46 à partir de la γ -lactone 41. On recristallise dans l'éther-n-pentane, $F = 84 - 86^\circ C$. Rendement 96%.

A n a l y s e $C_{14}H_{22}O_2$, Calc. % : C 75,6 H 10,0

Tr. % : C 75,4 H 10,0

Spectre IR (Nujol) : $\nu(OH)$ 3220 cm^{-1} .

48) Diméthyl - 3, 4 (p-chloro-benzyl) - 3 pentanediol - 1, 4 (11, $R = Cl$, $R_1 = CH_3$).

On l'obtient à partir de la triméthyl - 4, 5, 5 (p - chloro - benzyl) - 4 dihydro - 4, 5 furannone - 2 (3H) (43) d'une manière analogue avec la 46.

Recristallisation dans l'éther - n - pentane, $F = 105 - 107^\circ C$. Rendement 97%.

A n a l y s e $C_{14}H_{21}ClO_2$, Calc. % : C 65,5 H 8,2 Cl 13,8

Tr. % : C 65,7 H 8,1 Cl 13,6

Spectre IR (Nujol) : $\nu(OH)$ 3200 cm^{-1} .

49) *Diméthyl-3,4 (p-méthyl-benzyl)-3 pentanediol-1,4* (11, $R = p\text{-CH}_3$, $R_1 = \text{CH}_3$).

On la prépare comme la 46 à partir de la triméthyl-4,5,5 (p-méthyl-benzyl)-4 dihydro-4,5 furannone-2 (3H) (42). Recristallisation dans l'éther-n-pentane, $F = 111\text{-}113^\circ\text{C}$. Rendement 97%.

A n a l y s e $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$, Calc. %: C 76,2 H 10,2

Tr. %: C 76,3 H 10,2

Spectre IR (Nujol): $\nu(\text{OH}) 3200\text{ cm}^{-1}$.

Dérivés du tétrahydrofurane (12)

50) *Triméthyl-4,5,5 benzyl-4 tétrahydrofurane* (12, $R = \text{H}$, $R_1 = \text{CH}_3$).

Dans une solution de 0,01 mole de diméthyl-3,4 benzyl-3 pentanediol-1,4 dans 20 ml de pyridine anhydre, on ajoute sous agitation et refroidissement 0,01 mole de chlorure de p-bromobenzènesulfonyl (BsCl) en petites quantités. Le mélange est agité pendant 24 h à la température ambiante puis dilué avec un grand volume d'eau et extrait au chloroforme. Après avoir lavé les couches chloroformiques (H_2O , HCl à 5%, H_2O), on élimine le solvant et distille le résidu sous pression réduite, $\text{Eb}_{0,1} = 80\text{-}82^\circ\text{C}$. Rendement 70%.

A n a l y s e $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$, Calc. %: C 82,3 H 9,9

Tr. %: C 82,3 H 9,9

51) *Diméthyl-5,5 (o-méthyl-benzyl)-4 tétrahydrofurane* (12, $R = o\text{-CH}_3$, $R_1 = \text{H}$).

On la prépare comme précédemment à partir de la méthyl-4 (o-méthyl-benzyl)-3 pentanediol-1,4 avec un rendement de 70%. $\text{Eb}_{20} = 146\text{-}148^\circ\text{C}$.

A n a l y s e $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$, Calc. %: C 82,3 H 9,9

Tr. %: C 82,2 H 9,8

Spectres RMN de certains produits représentatifs.

a) *Méthyl-3 phényl-1 butanone-2* (13).

Spectre RMN (CDCl_3): $\delta = 1,15\text{ ppm}$ [d, 6H, C-(CH_3)₂]; 2,60 ppm (m, 1H, -CH-); 3,64 ppm (s, 2H, C- CH_2 -C) et 7,15 ppm (s, 5H aromatiques).

b) *Acide hydroxy-3 benzyl-3 méthyl-4 pentanoïque* (24).

Spectre RMN (CDCl_3): $\delta = 0,93$ ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,04 ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,90 ppm (m, 1H, $-\text{CH}-$); 2,35 et 2,52 ppm (q, $j=16$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$); 2,75 et 2,88 ppm (q, $j=13$, 2H, C- CH_2 -C); 7,23 ppm (s, 5H aromatiques) et 5,48 ppm (sl, H_2O); 6,80 - 7,30 ppm ($-\text{OH}$).

c) *Acide hydroxy-3 benzyl-3 diméthyl-4,4 pentanoïque* (30).

Spectre RMN (CDCl_3): $\delta = 0,98$ ppm [s, 9H, C- $(\text{CH}_3)_3$]; 2,40 ppm (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$); 2,65 et 2,98 ppm (q, $j=13$, 2H, C- CH_2 -C); 7,18 ppm (s, 5H aromatiques) et 6,7 - 7,10 ppm ($-\text{OH}$).

d) *Diméthyl-5,5 benzyl-4 dihydro-4,5 furannone-2 (3H)* (35).

Spectre RMN (CDCl_3): $\delta = 1,27$ ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,32 ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,30 - 2,85 ppm (m, 5H, C- CH_2 -CH- CH_2 -CO-) et 7,17 ppm (s, 5H aromatiques).

e) *Triméthyl-4,5,5 benzyl-4 dihydro-4,5 furannone-2 (3H)* (41).

Spectre RMN (CDCl_3): $\delta = 0,97$ ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,40 ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,48 ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,12 et 2,75 ppm (q, $j=17$, 2H, $-\text{CH}_2$ -CO-); 2,62 et 2,85 ppm (q, $j=13$, 2H, C- CH_2 -C) et 7,34 ppm (m, 5H, aromatiques).

f) *Méthyl-4 (o-méthyl-benzyl)-3 pentanediol-1,4* (46).

Spectre RMN (CDCl_3): $\delta = 1,22$ ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,35 ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,53 - 3,68 ppm (m, 7H, C- CH_2 -CH- CH_2 - CH_2 -O); 2,30 ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4,03 ppm (sl, 2H, 2-OH) et 7,07 ppm (s, 4H aromatiques).

g) *Diméthyl-3,4 benzyl-3 pentanediol-1,4* (47).

Spectre RMN (CDCl_3): $\delta = 0,88$ ppm (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,32 ppm [s, 6H, C- $(\text{CH}_3)_2$]; 1,40 - 1,70 ppm (m, 2H, C- CH_2 -C); 2,71 ppm (s, 2H, Ph- CH_2 -C); 3,68 ppm (m, 2H, C- CH_2 -O); 4,70 ppm [sl, 2H, 2(-OH)] et 7,20 ppm (s, 5H aromatiques).

h) *Diméthyl-5,5 (o-méthyl-benzyl)-4 tetrahydrofuranne* (51).

Spectre RMN (CDCl₃): δ = 1,11 ppm (s, 3H, -CH₃); 1,28 ppm (s, 3H, -CH₃); 2,99 ppm (s, 3H, Ph-CH₃); 1,40-2,87 ppm (m, 5H, -CH₂-CH-CH₂-O); 3,18 - 4,01 ppm (m, 2H, -CH₂O-) et 7,06 ppm (s, 4H aromatiques).

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Ἡ παροῦσα ἐργασία περιλαμβάνει τὴν γενίκευσιν μιᾶς πρωτοτύπου μεθόδου συνθέσεως γ-λακτονῶν δι' ἐνδομοριακῆς μεταθέσεως καὶ τὴν ἀξιοποίησιν αὐτῆς εἰς τὴν σύνθεσιν ἐνώσεων πιθανοῦ φαρμακολογικοῦ ἐνδιαφέροντος. Διὰ τῆς μεθόδου αὐτῆς παρεσκευάσθησαν αἱ διμεθυλο-5,5 καὶ τριμεθυλο-4,5,5 βενζυλο-4 διυδρο-4,5 φουρανόναι-2 (3H) (γ-lactones) (6) ἐκ τῶν ἀντιστοίχων ὕδροξυ-3 βενζυλο-3 μεθυλο-4 καὶ ὕδροξυ-3 βενζυλο-3 διμεθυλο-4,4 πεντανοϊκῶν ὀξέων (5) διὰ κατεργασίας μὲ π. H₂SO₄. Αἱ παρασκευασθεῖσαι γ-λακτόναι 6 ἀνάγονται εἰς μεθυλο-4 καὶ διμεθυλο-3,4 βενζυλο-3 πεντανοδιόλας-1,4 (11), αἱ ὁποῖαι μετατρέπονται εἰς παράγωγα τοῦ τετραῦδροφουρανίου (12).

Ἡ ἐργασία περιλαμβάνει ἐπίσης μηχανισμοὺς ἀντιδράσεων, ἀντιπροσωπευτικὰ φάσματα RMN καὶ συχνότητος ἀπορροφήσεως χαρακτηριστικῶν ὁμάδων εἰς τὸ IR.

BIBLIOGRAPHIE

1. S. M. Kupchan - M. A. Eakin et A. M. Thomas, J. Med. Chem., 1971, **14**, p. 1147.
2. J. L. Hartwell et B. J. Abbott, Advan. Pharmacol. Chemother., 1969, 7, p. 117.
3. K-H. Lee - E-S. Huang - C. Piantadosi et T. A. Geissman, Cancer Res., 1971, **31**, p. 1649.
4. G. Rücker, Deut. Apoth. Ztg., 1972, **112**, p. 263.
5. A. Grieco, Synthesis, 1975, p. 67.
6. K-H. Lee - S-H. Kim - H. Furukawa et C. Piantadosi, J. Med. Chem., 1975, **18**, p. 59.
7. G. A. Howie - P. E. Manni et J. M. Cassady, J. Med. Chem., 1974, **17**, p. 840.
8. S. M. Kupchan - Y. Aynehchi - J. M. Cassady - H. S. Schnoes et A. L. Burlingane, J. Org. Chem., 1969, **34**, p. 3867.
9. E. E. Vantamelen et S. R. Bach, J. Am. Chem. Soc., 1958, **80**, p. 3079.
10. G. Tsatsas, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Paris, 1946.

11. G. Tsatsas, *Ann. Chim.* 1946, I, p. 342.
12. G. Tsatsas et G. Cotakis, *Bull. Soc. Chim.*, 1970, p. 3609.
13. *Sous presse.*
14. V. Gold et R. S. Satchell, *J. Chem. Soc.*, 1963, p. 1930.
15. V. Gold et L. C. Gruen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, p. 5120.
16. M. Liler, *Reaction Mechanisms in Sulphuric Acid in Organic Chemistry*, A. T. Blomquist, ed. Vol. 23, Academic Press, London and New York, 1971, p. 196 et 237.
17. G. Wagner, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 1899, **31**, p. 680.
18. H. Meerwein et K. Emster, *Ber.*, 1920, **53**, p. 1815.
19. C. Metzger - D. Bormann et R. Wegler, *Chem. Ber.*, 1967, **100**, p. 1817.
20. W. J. Close et M. A. Spielman, in *Medicinal Chemistry*, in W. H. Hartung, ed., Vol. V. Wiley, New York, 1961, p. 1.
21. C. M. Gruber et J. M. Mosier, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1957, **94**, p. 384.
22. R. E. Kelly et D. R. Laurence, *Brit. Med. J.*, 1955, **1**, p. 456.
23. M. Martin-Smith - G. A. Smail et J. B. Stenlake, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1967, **19**, p. 561.
24. A. Burger, «*Medicinal Chemistry*», 3d ed., Vol. II, Wiley-Interscience, New York, 1970, p. 1296.
25. D. D. Chapman - S. E. Cremer, - R. M. Carman - M. Kunstmann - J. G. McNally - J. A. Rosowsky et D. S. Tarbell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, p. 1009.
26. J. A. Rosowsky et D. S. Tarbell, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, p. 2255.
27. S. E. Cantor et D. S. Tarbell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86**, p. 2902.
28. V. Mattox et W. Vrieze, *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, p. 708.
29. E. R. Novak et D. S. Tarbell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1967, **89**, p. 73.
30. A. T. Nielsen - G. Gibbons et C. A. Zimmerman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, **73**, p. 4696.
31. A. E. Bradfield, - B. H. Hedge - B. Sanjiva Rao - J. L. Simonsen et A. E. Gillam, *J. Chem. Soc.*, 1936, p. 667.
32. H. O. House et E. J. Grubbs, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4733.
33. L. J. Bellamy, «*The infrared spectra of complex molecules*», John Wiley and Sons, Inc., N. Y., Vol. I, 3d ed., 1975.