

Synthèse de δ -Lactones. IV.¹⁾ Alcoyl-6 et Aralcoyl-6 δ -Lactones à Partir de la Cyclopentanone. 2²⁾

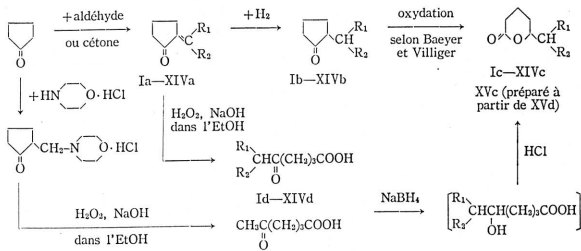
AKIÉ IJIMA et KIYOSHI TAKAHASHI

Meiji Pharmaceutical College³⁾

(Reçu le 24, juin 1972)

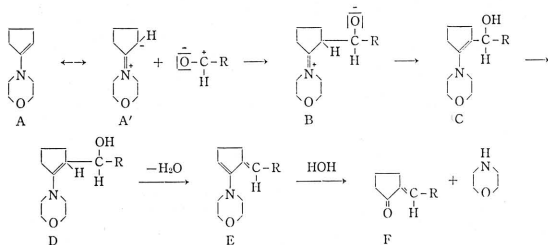
Dans le cadre d'une étude systématique de la synthèse de δ -lactones, nous avons montré dans un précédent travail¹⁾ la méthode de préparation des alcoyl-6 et alcényl-6 δ -lactones. Nous décrivons ici une autre méthode de synthèse des alcoyl-6 et aralcoyl-6 δ -lactones, qui consiste à utiliser comme matières premières la cyclopentanone et les aldéhydes ou cétones commercialement disponibles.

Selon le processus figurant au Schéma 1, nous avons tout d'abord effectué la préparation des monoalcoylidène cyclopentanones à partir des aldéhydes et de la cyclopentanone. Vorländer, *et al.*⁴⁾ avaient montré que l'action des aldéhydes sur la cyclopentanone en présence d'un alcali conduit principalement aux dialcoylidène cyclopentanones. Cependant nous avons réussi à former les alcoylidène-2 et benzyldène-2 cyclopentanones (Ia—XIa; voir Tableau I) avec de bons rendements en faisant réagir les aldéhydes (RCHO; R=alcoyle de C₁—C₈ et C₆H₅) sur la morpholino-énamine de la cyclopentanone (morpholino-1 cyclopentène-1), mais non pas sur la cyclopentanone elle-même.



C'est ainsi qu'en chauffant des quantités équimoléculaires de l'un des aldéhydes indiqués ci-dessus et de morpholino-1 cyclopentène-1 dans le benzène en présence d'une petite quantité d'acide *p*-toluènesulfonique, jusqu'à l'élimination d'une quantité théorique d'eau, nous avons obtenu les intermédiaires⁵⁾ du type E dont la mécanique de formation figure au Schéma 2. On a ensuite hydrolysé ces intermédiaires par l'acide chlorhydrique pour obtenir les alcoylidène-2 cyclopentanones Ia—XIa.

- 1) Mémoire III: A. Ijima, H. Mizuno et K. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokio), **20**, 197 (1972).
- 2) Ce travail a été présenté à la 92^e réunion annuelle de la Société Pharmaceutique du Japon, à Osaka, le 5 avril 1972.
- 3) Adresse: *Yado-cho, Tanashi-shi, Tokio.*
- 4) D. Vorländer et K. Hobohm, *Chem. Ber.*, **29**, 1836 (1896).
- 5) L. Birkofer, S.M. Kim et H.D. Engels, *Chem. Ber.*, **93**, 1495 (1962).



Par contre, la condensation directe des cétones aliphatiques (RCOR; R=CH₃ et C₂H₅) sur la cyclopentanone en présence d'un alcali nous a permis d'obtenir les alcoylidène-2 cyclopentanones (XIIa—XIVa; voir Tableau I). Bien que ces cyclanones XIIa—XIVa puissent être aussi formées par action des cétones sur la morpholino-1 cyclopentène-1, les rendements en alcoylidène cyclanones dans ces dernières réactions sont comparables à ceux obtenus par condensation directe des cétones sur la cyclopentanone.

Nous avons ensuite réduit les cyclanones Ia—XIVa au moyen d'hydrogène en solution d'éther de pétrole, en utilisant le charbon palladié comme catalyseur et pu obtenir avec rendements quantitatifs les alcoyl-2 et benzyl-2 cyclopentanones (Ib—XIVb; caractérisées en semicarbazones; voir Tableau II). Enfin, l'oxydation de ces composés Ib—XIVb selon la technique de Baeyer et Villiger, que nous avons déjà utilisé dans un précédent travail,¹⁾ donne les alcoyl-6 et benzyl-6 δ-lactones (Ic—XIVc; voir Tableau III).

Parmi ces δ-lactones, les composés Ic, IIc, IIIc, Vc, VIIc, VIIIc et Xc sont identiques respectivement à ceux préparés par deux autres procédés que nous avons décrits dans les

TABLEAU I.

-R	Eb(°C/mm)	Rdt(%)	Formule	Analyses				
				Calc.		Tr.		
				C	H	C	H	
Ia	-CHCH ₃	75—78/20	34	C ₇ H ₁₀ O	76,32	9,15	76,15	9,06
IIa	-CHCH ₂ CH ₃	81—82/11	56	C ₈ H ₁₂ O	77,37	9,74	77,34	9,58
IIIa	-CH(CH ₂) ₂ CH ₃	101—102/17	66	C ₉ H ₁₄ O	78,21	10,21	78,35	10,08
IVa	-CHCH(CH ₃) ₂	65—69/4	75	C ₉ H ₁₄ O	78,21	10,21	78,14	10,15
Va	-CH(CH ₂) ₃ CH ₃	100—103/7	63	C ₁₀ H ₁₆ O	78,89	10,59	79,03	10,54
VIa	-CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	98—102/7	75	C ₁₀ H ₁₆ O	78,89	10,59	78,65	10,38
VIIa	=CH(CH ₂) ₄ CH ₃	105—106/5	75	C ₁₁ H ₁₈ O	79,46	10,92	79,51	10,78
VIIIa	-CH(CH ₂) ₅ CH ₃	120—125/5	74	C ₁₂ H ₂₀ O	79,94	11,18	79,75	11,30
IXa	-CH(CH ₂) ₆ CH ₃	122—126/5	72	C ₁₃ H ₂₂ O	80,35	11,41	80,54	11,35
Xa	-CH(CH ₂) ₇ CH ₃	142—145/4	70	C ₁₄ H ₂₄ O	80,71	11,61	80,59	11,70
XIa	-CH-	153—156/7	84	C ₁₂ H ₁₂ O	83,69	7,02	83,81	7,15
XIIa	-C(CH ₃) ₂	80—82/12	63	C ₈ H ₁₂ O	77,37	9,74	77,21	9,80
XIIIa	-C(CH ₃)(C ₂ H ₅)	88—94/5	42	C ₉ H ₁₄ O	78,21	10,21	77,95	10,33
XIVa	-C(C ₂ H ₅) ₂	102—105/5	36	C ₁₀ H ₁₆ O	78,89	10,59	78,72	10,46

TABLEAU II.



-R	Eb(°C/mm)	Formule	F(°C) ^{a)}	Semicarbazones						
				Calc.			Tr.			
				C	H	N	C	H	N	
Ib	-CH ₂ CH ₃	53—54/12	C ₉ H ₁₃ ON ₃	165,9	56,78	8,94	24,83	56,52	8,79	24,58
IIb	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	III	C ₉ H ₁₇ ON ₃	III	—	—	—	—	—	—
IIIb	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	III	C ₁₀ H ₁₉ ON ₃	III	—	—	—	—	—	—
IVb	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	73—75/8	C ₁₀ H ₁₉ ON ₃	203,9	60,88	9,71	21,30	60,81	9,54	21,17
Vb	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	III	C ₁₁ H ₂₁ ON ₃	III	—	—	—	—	—	—
VIb	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	125—130/10	C ₁₁ H ₂₁ ON ₃	197,7	62,52	10,02	19,89	62,51	9,96	19,86
VIIb	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	III	C ₁₂ H ₂₃ ON ₃	III	—	—	—	—	—	—
VIIIb	-CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	III	C ₁₃ H ₂₅ ON ₃	III	—	—	—	—	—	—
IXb	-CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	112—115/5	C ₁₄ H ₂₇ ON ₃	170,0	66,36	10,74	16,59	66,18	10,71	16,88
Xb	-CH ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	114—116/3	C ₁₅ H ₂₉ ON ₃	186,2	67,37	10,93	15,72	67,48	11,07	15,90
XIb	-CH ₂ -	206—210/5	C ₁₃ H ₁₇ ON ₃	188,1	67,50	7,41	18,17	66,95	7,75	18,17
XIIb	-CH(CH ₃) ₂	80—83/35	C ₉ H ₁₇ ON ₃	189,4	58,98	9,35	22,93	60,06	9,45	22,86
XIIIb	-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	68—70/3	C ₁₀ H ₁₉ ON ₃	156,0	60,88	9,71	21,30	60,82	9,99	21,38
XIVb	-CH(C ₂ H ₅) ₂	91—94/4	C ₁₁ H ₂₁ ON ₃	206,3	62,52	10,02	19,89	63,15	9,78	20,11

a) Les points de fusion ont été mesurés par (Yanaco MP-30).

TABLEAU III.




-R	Rdt(%)	Eb(°C/mm)	Formule	Analyses				
				Calc.		Tr.		
				C	H	C	H	
Ic	-CH ₂ CH ₃	40	I	C ₇ H ₁₂ O ₂	—	—	—	—
IIc	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	33	I, III	C ₈ H ₁₄ O ₂	—	—	—	—
IIIc	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	41	I, III	C ₉ H ₁₆ O ₂	—	—	—	—
IVc	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	33	98—100/3	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19	10,32	69,35	10,18
Vc	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	36	I, III	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	—	—	—	—
VIc	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	38	110—112/4	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	70,54	10,66	70,63	10,38
VIIc	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	40	I, III	C ₁₁ H ₂₀ O ₂	—	—	—	—
VIIIc	-CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	34	I, III	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	—	—	—	—
IXc	-CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	53	107—109/2	C ₁₃ H ₂₄ O ₂	73,53	11,39	73,85	11,21
Xc	-CH ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	37	I	C ₁₄ H ₂₆ O ₂	—	—	—	—
XIc	-CH ₂ -	40	132—134/5	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	75,76	7,42	75,42	7,51
XIIc	-CH(CH ₃) ₂	37	92—94/3	C ₈ H ₁₄ O ₂	67,57	9,93	67,51	9,79
XIIIc	-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	50	108—110/4	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19	10,32	69,08	10,25
XIVc	-CH(C ₂ H ₅) ₂	43	115—120/5	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	70,54	10,66	70,35	10,45
XVc	-CH ₃	—	86/10	C ₆ H ₁₀ O ₂	63,13	8,83	62,85	8,72

travaux antérieurs^{1,6)} (identité des spectres infrarouges et des points d'ébullition). Nous remarquons que si l'on compare les rendements globaux d'une même δ -lactone obtenue par chacun de ces trois procédés, la présente méthode donne toujours les meilleurs rendements.

Il est connu que les composés carbonylés α,β -insaturés fournissent généralement les composés époxydés par traitement avec l'eau oxygénée en milieu alcalin. Cependant, Le Guillanton⁷⁾ a signalé que certaines alcoylidène-2 cyclopentanones s'ouvrent dans les mêmes conditions réactionnelles en acides δ -cétoniques.

En appliquant donc cette technique du Guillanton aux nos cyclanones Ia—XIVa, nous avons pu transformer ces dernières en acides δ -cétoniques (Id—XIVd; voir Tableau IV) qui sont également les intermédiaires pour l'obtention des δ -lactones Ic—XIVc. En effet, selon la technique que nous avons déjà décrite,⁶⁾ les acides Id—XIVd ont été réduits par le borohydrure de sodium en acides δ -hydroxylés correspondants qui, sans isoler du mélange réactionnel, ont été cyclisés en δ -lactones Ic—XIVc par action de l'acide chlorhydrique.

TABLEAU IV. $R-C(CH_2)_3COOH$
 $\begin{matrix} O \\ | \\ O \end{matrix}$

-R	Eb(°C/mm)	Rdt(%)	Formule	Analyses				
				Calc.		Tr.		
				C	H	C	H	
Id	-CH ₂ CH ₃ ^{a)}	112—114/5	38	C ₇ H ₁₂ O ₃	58,31	8,39	58,20	8,15
Id	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	135—139/8	36	C ₈ H ₁₃ O ₃	60,74	8,92	61,00	8,85
III d	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃ ^{b)}	140—141/3	37	C ₉ H ₁₆ O ₃	62,76	9,36	63,02	9,17
IV d	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	131—136/4	44	C ₉ H ₁₆ O ₃	62,76	9,36	62,54	9,21
V d	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	129—133/4	29	C ₁₀ H ₁₈ O ₃	64,49	9,74	64,15	9,56
VI d	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	122—126/4	30	C ₁₀ H ₁₈ O ₃	64,49	9,74	64,43	9,95
VII d	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	135—138/5	39	C ₁₁ H ₂₀ O ₃	65,97	10,07	66,11	10,13
VIII d	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	137—142/5	36	C ₁₂ H ₂₂ O ₃	67,25	10,35	67,15	10,42
IX d	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	143—151/4,5	28	C ₁₃ H ₂₄ O ₃	68,38	10,59	68,52	10,50
X d	-CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	138—143/3,5	46	C ₁₄ H ₂₆ O ₃	69,38	10,81	69,28	10,67
XI d	-CH ₂ - 	166—175/5	45	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	69,88	6,84	71,01	6,85
XII d	-CH(CH ₃) ₂ ^{d)}	135—140/4	30	C ₈ H ₁₄ O ₃	60,74	8,92	60,45	8,76
XIII d	-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	152—154/5	25	C ₉ H ₁₆ O ₃	62,76	9,36	62,65	9,30
XIV d	CH(C ₂ H ₅) ₂ ^{e)}	126—130/5	24	C ₁₀ H ₁₈ O ₃	64,49	9,74	64,71	9,55
XV d	-CH ₃ ^{f)}	148—156/14	33	C ₆ H ₁₀ O ₃	55,37	7,75	55,51	7,54

a) semicarbazone, F: 131,4°

Analyse C₆H₁₀O₃N₂: Calc. %: C, 47,75; H, 7,51; N, 20,88. Tr.: C, 47,51; H, 7,38; N, 21,15

b) semicarbazone, F: 136,8°; litt. (7,8), F: 131°, 140—141°

Analyse C₉H₁₄O₃N₂: Calc. %: C, 52,38; H, 8,38; N, 18,34. Tr.: C, 52,52; H, 8,17; N, 18,21

c) semicarbazone, F: 170,4°; litt. (7,9), F: 176—177°, 162—163°

Analyse C₁₂H₁₈O₃N₂: Calc. %: C, 59,30; H, 6,51; N, 15,96. Tr.: C, 59,51; H, 6,45; N, 15,78

d) semicarbazone, F: 193,8°; litt. (7), F: 195°

Analyse C₈H₁₂O₃N₂: Calc. %: C, 50,22; H, 7,96; N, 19,52. Tr.: C, 50,67; H, 7,75; N, 19,84

e) semicarbazone, F: 158,5°

Analyse C₁₁H₁₆O₃N₂: Calc. %: C, 54,30; H, 8,70; N, 17,27. Tr.: C, 53,96; H, 8,58; N, 17,42

f) semicarbazone, F: 174,2°; litt. (7,10), F: 176°, 174,5°

Analyse C₆H₁₀O₃N₂: Calc. %: C, 44,91; H, 7,00; N, 22,45. Tr.: C, 44,71; H, 7,14; N, 22,74

Dans le cas particulier de la préparation de la méthyl-2 δ -lactone (XVc), nous avons employé, comme produit de départ, le chlorhydrate de morpholinométhyl-2 cyclopentanone, obtenue par action du formaldéhyde et du chlorhydrate de morpholine sur la cyclopentanone selon la technique d'Harradence, *et al.*¹¹⁾ Car, on sait que la méthylène-2 cyclopentanone, qui devrait être l'intermédiaire pour obtenir XVc selon la présente méthode, est si instable que l'on ne peut isoler à l'état pur.

7) G. Le Guillanton, *Bull. Soc. Chim. France*, 1962, 823.

8) A.E. Plate et A.A. Mel'nikov, *Chem. Abstr.*, 55, 411 (1961).

9) H.M. Walton, *J. Org. Chem.*, 22, 1161 (1957).

10) R. Bertocchio et J. Dreux, *Bull. Soc. Chim. France*, 1962, 823.

11) R.H. Harradence et F. Lions, *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, 72, 233 (1938).

C'est ainsi qu'en traitant le chlorhydrate de morpholinométhyl-2 cyclopentanone avec l'eau oxygénée selon la technique du Guillaumont,⁷⁾ nous avons formé l'acide δ -cétonique (XVd) que l'on a ensuite transformé en δ -lactone XVc par réduction puis cyclisation, selon la technique utilisée pour l'obtention des δ -lactones Ic—XIVc à partir des acides Id—XIVd.

Partie Expérimentale

Synthèse des Alcoylidène Cyclopentanones Ia—XIVa—a) A Partir des Aldéhydes et de la Cyclopentanone: Le mélange de 0,5 mole d'aldéhyde, de 0,6 mole de morpholino-1 cyclopentène-1 (Eb₁₂: 104—105,5°, préparé à partir de la morpholine et de la cyclopentanone selon la technique de Stork, *et al.*¹²⁾ et d'environ 1 g d'acide *p*-toluènesulfonique dans le benzène est mis à reflux avec séparateur d'eau. Au bout de 12 heures de chauffage, la libération d'eau est terminée. On ajoute ensuite au milieu réactionnel 150 ml d'HCl dilué (75 ml d'HCl concentré + 75 ml d'eau) et on agite pendant une heure à température ambiante. Après décantation de la couche benzénique, on extrait une fois au benzène la phase aqueuse, réunit les deux fractions benzéniques, lave avec une solution de NaHCO₃ à 5%, puis à l'eau, sèche sur le Na₂SO₄, évapore le solvant et distille le résidu sous pression réduite pour obtenir Ia—XIVa.

b) A Partir des Cétones et de la Cyclopentanone: On agite pendant 10 heures à température ambiante un mélange de 2,2 mole de cétone, de 0,6 mole de cyclopentanone et de 30 g de NaOH dans 500 ml d'eau. On ajoute au milieu réactionnel environ 250 ml d'eau, neutralise par acide acétique, puis extrait au benzène. La couche benzénique est lavée avec une solution diluée de Na₂CO₃, puis à l'eau, séchée sur le Na₂SO₄. Après élimination du solvant, on distille le résidu sous pression réduite pour obtenir XIIa—XIVa.

Réduction des Alcoylidène Cyclopentanones Ia—XIVa en Alcoyl Cyclopentanones Ib—XIVb—Selon la technique que nous avons utilisée¹⁾ pour l'obtention des alcoyl-2 cyclopentanones à partir des alcényl-2 cyclopentanones dans un travail précédent, on réduit Ia—XIVa dans l'éther de pétrole sous l'atmosphère d'hydrogène, en employant le charbon palladié comme catalyseur, pour obtenir Ib—XIVb.

Formation des δ -Lactone Ic—XIVc à Partir des Cyclopentanones Ib—XIVb—L'oxydation de Ib—XIVb selon Baeyer et Villiger par la technique que nous avons déjà utilisée¹⁾ pour l'obtention des alcoyl-6 δ -lactones à partir des alcoyl-2 cyclopentanones, donne les δ -lactones Ic—XIVc.

Formation des Acides δ -Cétoniques Id—XIVd à Partir des Cyclopentanones Ia—XIVa—A une solution de 0,25 mole de Ia—XIVa dans 150 ml d'éthanol, refroidie à -10°, on ajoute simultanément par deux ampoules à brome 60 ml d'eau oxygénée à 15% et 90 ml de soude à 4N, en réglant l'addition pour que la température ne s'élève pas. Après reprise de la température ambiante, on neutralise le mélange réactionnel par une solution d'acide sulfurique à 10%. La majeure partie de l'éthanol est éliminée par distillation sous pression normale. La couche organique est extraite à l'éther; on sèche les extraits éthers sur le Na₂SO₄ et élimine le solvant. On ajoute au résidu une solution hydroalcoolique de potasse (15 g de KOH dans 80 ml d'EtOH à 50%), chauffe pendant 10 heures au bain-marie, élimine la majeure partie de l'éthanol et extrait une fois à l'éther. La couche aqueuse est acidifiée par acide sulfurique dilué, puis extrait à l'éther. La solution étherée, lavée à l'eau, séchée sur le Na₂SO₄ donne après élimination du solvant les acides δ -cétoniques Id—XIVd qui peuvent être purifiés par distillation sous pression réduite.

Préparation de l'Acide δ -Cétonique XVd—En traitant 0,25 mole de morpholinométhylène-2 cyclopentanone¹¹⁾ dans 150 ml d'éthanol avec 60 ml d'eau oxygénée à 15% et 90 ml de soude à 4N, selon la technique décrite ci-dessus, on obtient l'acide δ -cétonique XVd.

Formation des δ -Lactones Ic—XIVc à Partir des Acides Id—XIVd—Selon la technique que nous avons déjà utilisée, on réduit Id—XIVd en acides δ -hydroxylés au moyen du NaBH₄, puis cyclise en δ -lactones Ic—XIVc par acide chlorhydrique. Les δ -lactones Ic—XIVc sont identiques à celles obtenues par oxydation de Ib—XIVb.

12) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz et R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963).