

Bellara Nedjar et Maamar Hamdi

Département de Chimie, Université d'Alger 2, rue Didouche Mourad, Alger, Algérie

Jacques Périé et Valentin Hérault (1)

U.E.R. Physique Chimie Automatique (chimie II R1B2) Université

Paul Sabatier, 31077 Toulouse Cédex, France

Reçu le 5 Septembre 1977

La réduction catalytique progressive de la méthyl-6 hydroxy-4 pyrone-2 (1) a mis en évidence quatre étapes et deux dérivés remarquables: l'acide parasorbique (5) actif en biologie, et la méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 pyrone-2 (2). L'équilibre desmotrope de 2 montre l'importance de la structure énol dont l'hydroxyle est en position 4. L'action des amines primaires sur 2 conduit à des nouvelles dihydro pyridones-2 *N*-arylées 8. Avec la méthylamine on isole une amide intermédiaire 7, après rupture de la liaison 1-2 du cycle. D'autre part, la *N*-bromosuccinimide permet les bromations sélectives au site 3 des pyrones et pyridones-2.

J. Heterocyclic Chem., 15, 1153 (1978)

Le thème général de nos travaux sur les hétérocycles du type 1 fait apparaître l'intérêt particulier de deux systèmes chimiques simples, les dihydro-5,6 pyrones-2 (2) peu étudiées, et leurs analogues pyridones-2 (8) inconnues.

Leur intérêt est double: d'une part ils forment, diversement substitués, le noyau de base de nombreuses substances importantes dans les domaines végétal (2a,b,c) et thérapeutique (3a,b); d'autre part sur le plan structural, la réactivité spécifique de ces deux systèmes dépend des deux fonctions δ -lactone (ou δ -lactame) et β -céto énol, mutuellement influencées dans un hétérocycle hexatomic.

méthode de J. N. Collie (5). Ce composé 1 a été d'abord soumis à une réduction catalytique progressive afin de dissocier la réactivité des fonctions et d'éclairer les controverses sur les structures obtenues. D'une part, H. Stetter et C. W. Schelhammer (6) considérant 1 comme le méthyl-6 dioxo-2,4 dihydro-2,3 pyrane le réduisent en présence de nickel Raney et en solution basique. Ils obtiennent le dioxo-2,4 tétrahydropyrane (2a) puis l'acide β -hydroxycaprique (3) caractérisés par leurs analyses élémentaires, semi-carbazone et ester, mais sans indication spectrale.

Plus récemment, A. I. Scott et al., (4) dans le cadre d'un travail sur la biosynthèse de l'acide méthyl-6 salicylique réduisent la seule liaison C₅-C₆ de la lactone triacétique 1 en présence de charbon palladié dans l'acétate d'éthyle. A. Ceruti et P. Amistadi (7) ont repris cette réduction sélective en assignant au dérivé la structure 2 d'après le spectre rmn dans le DMSO, sans préciser la structure de l'énol 2 ou 2b. Enfin la réduction n'a pas été poursuivie dans les étapes ultérieures.

Réduction progressive de 1.

Nous avons jugé utile de contrôler de manière plus précise les divers paramètres intervenant dans la réduction catalytique de 1, ceci en modifiant les solvants (acide acétique, éthanol, acétate d'éthyle), les catalyseurs (nickel Raney, oxyde de platine, palladium sur charbon), les pressions initiales d'hydrogène (2 à 20 kg/cm²) et les températures (de 20 à 80°).

Quels que soient les solvants et catalyseurs on obtient soit une phase solide en dessous de 25° et 5 kg/cm², soit une phase liquide au-dessus de 60° et 15 kg/cm². Entre ces limites, les deux phases coexistent: c'est en suivant leur évolution que nous avons précisée 4 étapes dans la réduction de 1 et caractérisé les dérivés 2, 4, 5 et 6.

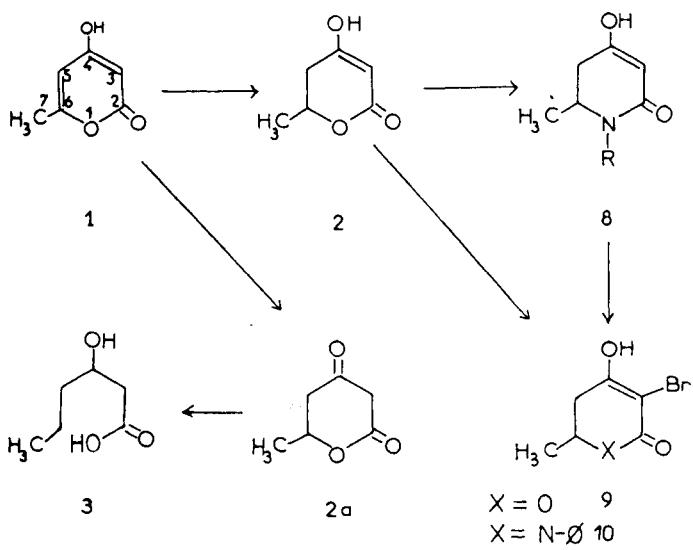
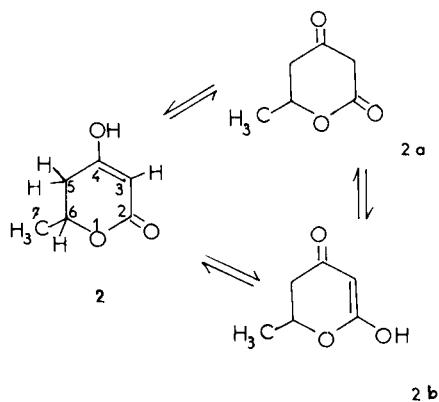


Schéma 1

La base de ces deux familles est la méthyl-6 hydroxy-4 pyrone-2 (1) ou "lactone de l'acide triacétique" (4), obtenue à partir de l'acide déhydracétique selon la



Equilibres tautomères de **2**.

La première étape correspond à la saturation de la liaison $C_5=C_6$, et les conditions optimales définissent clairement le choix des meilleurs paramètres (partie expérimentale). Le dérivé cristallisé **2** correspond à l'absorption d'une seule mole d'hydrogène; il peut présenter 3 formes prototropes et conduire éventuellement soit à un équilibre β -céto-énol, **2b**, soit à une desmotropie de type β -dicétone, **2a** ou **2a-2b**. Cette prototropie n'avait été envisagée que pour **1** mais non définie (7); nous l'avons établie avec précision par la spectroscopie pour **1** et **2** et en étudiant l'influence des solvants sur ces équilibres. Le spectre rmn, réalisé d'abord dans le DMSO-d₆, confirme la prédominance d'une seule forme énol, **2** ou **2b**, en accord avec l'observation antérieure, mais il permet aussi de caractériser la présence d'un second composé. L'existence d'une forme énol unique est confirmée en résonance du carbone 13 par la multiplicité du carbone éthyénique 3, qui se présente sous la forme d'un seul doublet ($J_{13}C-H = 154$ Hz).

Suspectant l'existence d'un équilibre entre plusieurs formes, nous avons comparé trois spectres rmn réalisés respectivement dans le diméthylsulfoxyde l'acetonitrile et le chloroforme, solvants dont les constantes diélectriques, nucléophilie et pouvoir donneur de liaison hydrogène sont différents. Il est alors possible de caractériser un équilibre entre une forme énol majoritaire dans le diméthylsulfoxyde (80%), et une forme β -dicétone. Celle-ci est caractérisée par le groupe méthylène en 3, échangeable, situé entre deux groupes carbonyle et dont la résonance est marquée par un signal à 3,46 ppm; elle est majoritaire à 80% environ dans le chloroforme et l'acetonitrile. L'évolution de cet équilibre en fonction de la nature du solvant montre la dépendance en fonction du pouvoir donneur de liaison hydrogène et non de la constante diélectrique. Ces déterminations ont été également confirmées par un dosage de la forme énolique par le brome, suivant la méthode Park (8) dans 5 solvants: eau, méthanol, éthanol,

acétonitrile et chloroforme.

Les spectres ir, réalisés dans différentes conditions (partie expérimentale) confirment ces observations: la bande $\nu C-O-C$ (1275 cm⁻¹) commune à tous les spectres caractérise l'hétérocycle. A l'état solide (pastilles bromure de potassium), le composé **2** existe sous la seule forme énolique, thermodynamiquement plus stable probablement en raison de l'existence d'une conjugaison. La forme pyronone **2a** prédomine dans des solvants comme le chloroforme et le tétrachlorure de carbone avec les bandes intenses des δ -lactones saturées (1740 cm⁻¹) et d'un carbonyle de type cyclohexanique (1710 cm⁻¹). L'addition progressive d'un solvant hydroxylé fait apparaître la forme énol, caractérisée par la bande carbonyle à 1675 cm⁻¹.

Puisque les auteurs précédents ne l'avaient pas réalisé, nous avons cherché à préciser la nature de l'énol unique, **2** ou **2b**, en analysant cet équilibre par spectroscopie ultraviolette (figure 1).

Sur la base des résultats obtenus en rmn et en ir, nous pouvons attribuer la bande 285 nm à la forme dicétone, en accord avec la position moyenne des transitions $n \rightarrow \pi^*$, et la bande 240-250 nm à la forme énol. De plus la position de cette dernière bande permet d'établir pour l'énol la seule structure **2**. Car d'une part, le motif alkyl-2 dihydro-5,6 pyrone-4 très étudié (9) donne une bande caractéristique à 260-270 nm, et cette bande se déplace encore vers les plus grandes longueurs d'onde si le substituant en 2 se conjugue avec le reste de la molécule. Par contre, le motif alcoxy-4 dihydro-5,6 pyrone-2 dont l'un de nous a établi le spectre uv (10) montre une bande caractéristique située précisément à 235 nm, c'est-à-dire très voisine de celle observée pour **2**.

Les déterminations effectuées en rmn, ir et uv sont concordantes et constituent non seulement les premières mises en évidence claires d'un équilibre desmotrope dione β -céto-énol dans ce type de composé pyronique, mais permettent aussi d'assigner la structure **2** à l'enol unique résultant de cet équilibre. De plus, le graphe du logarithme du coefficient d'extinction molaire à 250 nm en fonction du taux d'énol déterminé par le dosage au brome est une droite qui permet par extrapolation de préciser la position de l'équilibre dans un solvant quelconque.

Etapes ultérieures de la réduction.

Nous avons poursuivi la réduction contrôlée de **1** et **2** en modifiant de manière systématique les températures et pression d'hydrogène. A partir de 70° et 15 kg/cm², on recueille uniquement un liquide visqueux. Avant distillation, les spectres rmn et ir indiquent la présence d'une lactone saturée et un groupe hydroxyle. Après distillation, on observe en ir les bandes intenses d'une δ -lactone saturée ainsi que l'absence d'hydroxyle et en cpv un pic avec épaulement dans le rapport 1/3. La rmn indique deux multiplets (protons éthyéniques) et deux doublets

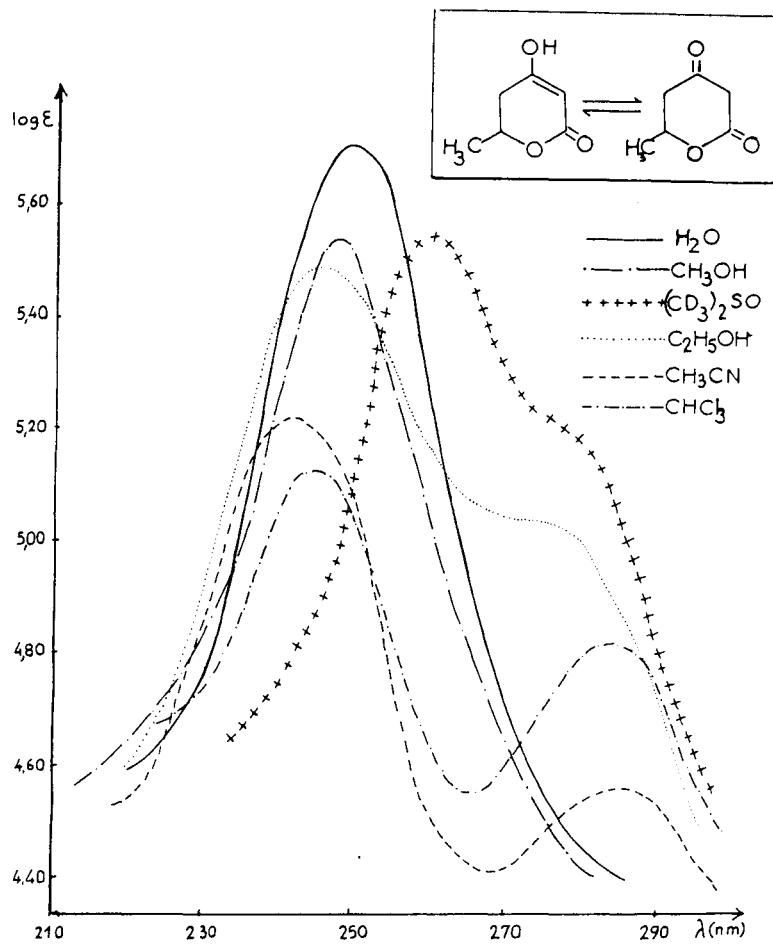


Figure 1

(méthyle en 6) d'intensité relatives égales à 1/3, la forme lactone saturée étant prédominante.

Ces observations nous ont suggéré la formation intermédiaire d'une lactone saturée et hydroxylée 4. Ce

composé instable perdrait une molécule d'eau lors de sa distillation et conduirait à une δ -lactone insaturée 5. Cette déshydratation commence aussi vraisemblablement lors de l'hydrogénéation pour donner à partir de 4 une petite quantité de 6 non décelable en spectroscopie. Ainsi le liquide de la réduction serait 4 (contenant une petite quantité de 6), et le produit distillé serait un mélange de 5 et 6.

Nous avons vérifié ces hypothèses par deux voies différentes. D'une part les réductions de 1 et 2 ont été reprises dans les mêmes conditions mais en présence d'un déshydratant (acide sulfurique ou sulfate de cuivre) et le composé liquide résultant est identifié à la méthyl-6 tétrahdropyrone-2 (6).

D'autre part le liquide brut de la réduction normale est chauffé en présence d'un déshydratant mais sans hydrogène et on isole effectivement la δ -lactone insaturée non hydroxylée 5 dont la réduction ultérieure conduit à 6 (11).

L'intermédiaire 4 constitue la deuxième étape de la réduction; instable il commence à se déshydrater au cours

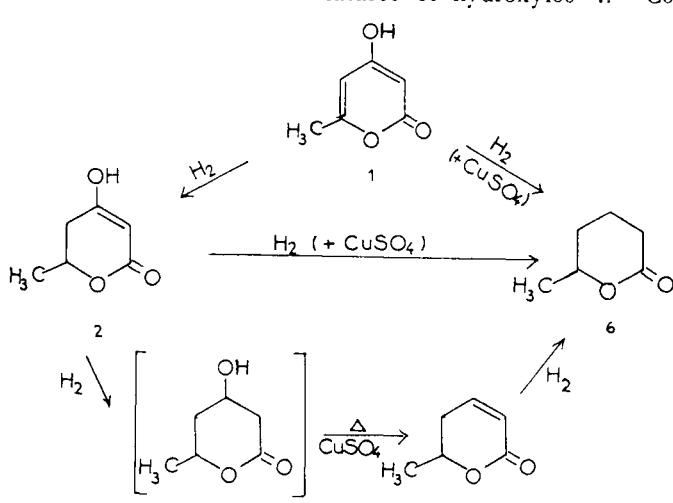


Schéma 3

de cette réduction et conduit à **5** puis **6** qui sont les derniers termes de l'hydrogénéation catalytique progressive des hydroxy-4 pyrones-2 sans rupture de l'hétérocycle.

Cette réduction contrôlée présente un triple intérêt; elle précise les conditions de saturation successive des diverses fonctions de **1**. Elle fournit une synthèse simple et rentable de l'acide *para*-sorbique **5** dont l'activité biologique est connue (2c). Enfin, le contrôle de cette réduction partielle et l'orientation de l'équilibre desmotrope vers la forme **2** constituent la base de la deuxième partie de ce travail qui concerne la synthèse de quelques dihydro-pyridones-2.

Synthèse des dihydro-5,6 pyridones-2 (**8**).

En effet, la synthèse directe ou indirecte des dihydro-pyridones-2 hydroxylées n'est pas mentionnée dans la littérature; même les systèmes analogues complètement insaturés ne sont décrits que d'une façon partielle (12). Nous avons donc d'abord repris la synthèse de quelques méthyl-6 hydroxy-4 pyridones-2 à partir des pyrones correspondantes (10), puis tenté leur réduction partielle en nous inspirant d'un brevet récent (13). Mais il n'a pas été possible de contrôler cette réduction et d'arrêter la réaction au premier stade des dérivés dihydro, malgré les conditions variées de catalyseurs et de solvants. Par contre, en prenant comme base la méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 pyrone-2 (**2**) dont la structure est précisée plus haut, nous avons réalisé les synthèses spécifiques de nouvelles méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 pyridones-2 N-arylées du type **8** par action directe des amines primaires correspondantes.

Dans le cas de la benzylamine et des anilines diversement substituées, les exemples traités-exemples dont la généralisation est en cours-montrent que la réaction a lieu avec de bons rendements quelle que soit la nucléophilie de l'atome d'azote **8a,b,c,d**.

Avec une amine aliphatique le produit de la réaction est différent puisqu'on obtient dans ce cas la dihydro-pyridone en mélange avec l'amide résultant de l'ouverture du cycle pyronique: ainsi la méthylamine en solution aqueuse et à froid réagit sur **2** et conduit à la dihydroxy-3,5 hexène-2 *N*-méthyl amide (**7**) seul produit stable isolé. Par contre en solution la dihydro-5,6 hydroxy-4, *N*-méthyl pyridone-2 (**8**), identifiée en rmn par les signaux caractéristiques de la forme pyridone, coexiste avec **7** et devient prépondérante dans les solvants hydroxylés comme le méthanol. Cette pyridone est très sensible à l'hydrolyse et redonne la forme ouverte **7** lors des tentatives d'isolement, malgré un séchage de la solution méthanolique, séchage dont le but est d'éliminer l'eau formée lors de la cyclisation de l'amide **7**.

Ainsi, bien que ne permettant pas d'isoler la forme cyclique correspondante cette réaction de la méthylamine présente un intérêt spécifique puisqu'elle éclaire le

mécanisme de formation des dihydro-5,6 hydroxy-4 pyridones-2; elle permet dans ce cas d'isoler l'intermédiaire amide **7** dont la structure montre qu'il résulte de l'attaque du cycle pyronique en position 2 (l'autre attaque possible en **6** conduirait à un amino-acide) contrairement à ce qui est observé avec les pyrones 2 insaturées (10).

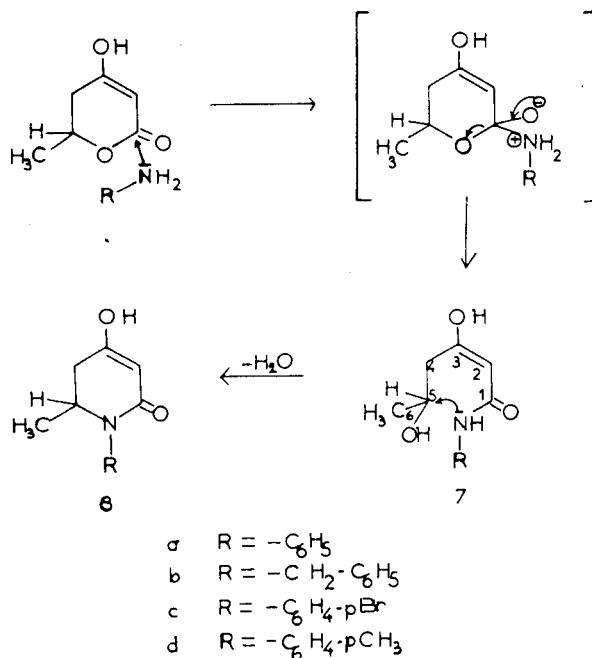


Schéma 4

Bromation spécifique des dihydro-5,6 pyrones-2 et pyridones-2.

Quand la liaison C₅=C₆ est réduite, non seulement le caractère aromatique des pyrones et pyridones-2 disparaît, mais encore les deux sites 3 et 5 ne sont plus également réactifs, alors que dans ces hétérocycles non réduits ils subissent souvent des attaques électrophiles simultanées (14). Nous avons testé la réactivité de ces sommets dans les dihydro-5,6 hydroxy-2 pyrones-2 et pyridones-2, (**2** et **8**). A froid et à l'obscurité, la *N*-bromosuccinimide donne facilement les dérivés monobromés au site 3, soit la méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 bromo-3 pyrone-2 (**9**) et la méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 bromo-3 *N*-phényl pyridone-2 (**10**). La *N*-bromosuccinimide, réactif spécifique des bromations allyliques met ainsi en évidence la réactivité préférentielle du site 3 des hétérocycles oxygénés et azotés partiellement réduits. Il est alors possible de greffer sur ce site d'autres substituants intéressants aussi bien du point de vue de la réactivité chimique que pharmacodynamique (15).

En conclusion, la première étape de la réduction des hydroxy-4 pyrones-2 et pyridones-2 modifie notablement leur réactivité: supprimant la fonction β -diène et donc

la conjugaison de l'hétérocycle, elle accroît la réactivité de la fonction β -céto énol. Il en résulte des possibilités de synthèses chimiques nouvelles dont ce travail donne un exemple et que nous poursuivons actuellement.

Remerciements.

Les auteurs remercient Madame R. Mathis, Maître de recherches au CNRS qui a très aimablement mis à leur disposition les appareils de spectroscopie ir de son laboratoire à l'Université Paul Sabatier.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (non corrigés) sont pris sur bloc Köfler. Les analyses ont été réalisées au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. Enregistrement des spectres: ir sur appareil Perkin-Elmer 125 et 127, uv sur spectrophotomètre Beckman Acta III; rmn sur Varian T 60 et HA 100, avec déplacements chimiques en ppm (δ) avec le tétraméthyl silane comme référence interne, et avec les abréviations: s singulet, d doublet, t triplet, q quadruplet, m multiplet; masses sur spectromètre Riber (France) type QSM quadripolaire, avec chambre d'ionisation Nier, pression 995.10^{-6} torr, température 180° , énergie d'ionisation 50 eV, courant 0,5 mA.

Méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 pyrone-2 (2).

Dans un autoclave en acier inoxydable on introduit 10 g (0,08 mole) du composé **1**, 1 g de catalyseur (nickel Raney ou charbon-palladium 10% ou oxyde de platine) et 20 ml de solvant (acétate d'éthyle ou éthanol ou acide acétique); les conditions optimales sont obtenues avec charbon-palladium et acétate d'éthyle. Le mélange est soumis à une pression d'hydrogène de 5 kg/cm² et laisse 24 heures sous agitation à 20° . Par filtration du catalyseur, évaporation du solvant et recristallisation dans l'éthanol, on recueille 8,7 g de fins cristaux blancs correspondant au mélange tautomère **2** et **2a**. Ce composé est défini par: rendement 85%, F = 123° [litt. 121, (4)]; rmn ^1H (DMSO-d₆) δ : 1,25 (CH₃ en 6, d, J = 6,5 Hz), 2,45 [CH₂ (5), m], 4,80 (H₆, q, J = 6,5 Hz), 5,0 (H₃, s), 11,60 (OH₄, large); rmn ^1H (deutériochloroforme) δ : 1,48 [CH₃ (6), d, J = 6 Hz], 2,46 [CH₂ (5), d, J = 18 Hz], 3,46 [CH₂ (3), d, J = 18 Hz], 4,76 [H₆, m, J_{H6-H4} = 6 Hz, J_{H6-H5} = 10, J_{H6-H5'} = 3,5, réf. (16)]; rmn ^{13}C (DMSO-d₆) δ : 172,85 (C₂ ou C₄, s), 71,56 (C₃, d, J_{C-H} = 154), 167,45, (C₄ ou 2', s), 34,16 (C₅, t, J = 30), 90,74 (C₆, d, J = 30), 20,25 (C₇, q, J = 29); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 1570 F (C=C), 1660 F (C=O), 3200-3500 large (OH); ir (chloroforme): 1610 f (C=C), 1740 F 1710 m 1675 f (C=O), 3320 f (OH); ir (éthanol/chloroforme 1/4): 1605 F (C=C), 1740 m 1710 f 1650 F (C=O), 3355 f (OH); uv λ max nm: (eau) 250 (ϵ , 38.900); (méthanol): 247 (ϵ , 35.400); (éthanol): 243 (ϵ , 24.500) 278 (ϵ , 11.700); (chloroforme): 244 (ϵ , 13.200), 284 (ϵ , 6.400); (acétone): 242 (ϵ , 16.000), 285 (ϵ , 3.600); spectre de masse: ion, m/e (abondance relative)(M⁺) 128(100), (M-CH₃)⁺ 113(30), (M-CO₂)⁺, 84 (75), (M-CO₂CH₃)⁺ 69 (83).

Anal. Calculé pour C₆H₈O₃: C, 56,25; H, 6,25. Trouvé: C, 56,35; H, 6,17.

Méthyl-6 térahydropyrone-2 (6).

Dans l'autoclave décrit ci-dessus, on introduit 12,5 g (0,1 mole) de **1** (ou **2**) dans l'acétate d'éthyle en présence de 1 g de charbon-palladium 10% et de 3 g de sulfate de cuivre anhydre. Sous pression initiale de 15-20 kg/cm² d'hydrogène, on chauffe 6

heures à $70-80^\circ$ et on poursuit l'agitation 24 heures. Après filtration et distillation, on recueille 9 g d'un liquide huileux clair **6** obtenu avec rendement de 83%, Eb. 80-82°/5 mm, n_D²⁰ = 1,4530; rmn (tétrachlorure de carbone) δ : 1,33 (CH₃, d, J = 6), 1,90 [CH₂ (4 et 5), m], 2,40 [CH₂ (3), m], 4,50 (H₆, q, J = 6) réf. (16), ir (film) ν cm⁻¹: 1745-1730 (C=O).

Anal. Calculé pour C₆H₁₀O₂: C, 63,16; H, 8,77. Trouvé: C, 63,30; H, 8,65.

Méthyl-6 dihydro-5,6 pyrone-2 (5) ou acide parasorbique.

On reprend l'expérience précédente sans déshydratant. Le liquide brut obtenu après évaporation du solvant est caractérisé par son spectre ir: ν cm⁻¹ 1750 (C=O), 3450 (OH). Le liquide non distillé est chauffé une heure en autoclave en présence de sulfate de cuivre anhydre sans hydrogène. Par distillation on recueille d'abord à 90-93°/15 mm, 2,5 g d'un liquide identifié à **6** (Rdt. = 22%) puis à 110°/15 mm 7 g d'un autre liquide défini comme **5** [litt. (11)]; Rdt. = 62% n_D²⁰ = 1,4702; ir (film) ν cm⁻¹: 1600 (C=C), 1730-1715 (C=O); uv (éthanol) λ max nm: 210 (ϵ , 10.600); rmn (deutériochloroforme) δ : 1,40 (CH₃, d, J = 6,5); 2,30 (CH₂, m); 4,50 (H₆, q, J = 6,5); 5,90 (H₃, m); 6,90 (H₄, m; distinction H₃ et H₄ faite en simplifiant le signal H₄ par irradiation du CH₂ en 5; J_{H3-H4} = 10 Hz).

Anal. Calculé pour C₆H₈O₂: C, 64,28; H, 7,14. Trouvé: C, 64,20; H, 7,05.

Dans une expérience analogue de réduction, le liquide visqueux est rectifié directement après élimination du solvant. Deux fractions sont recueillies et identifiées à **6** et **5** (rendements: 20 et 40% respectivement). Dans les deux cas **5** donne **6** par hydrogénéation sous pression normale.

Méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 N-phényl pyridone-2 (8a).

On porte à reflux pendant 5 heures 1,28 g de **2** (0,01 mole) et 1 ml d'aniline dans 30 ml de méthanol. Le solide formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol. Rendement 1,55 g (76%), F = 180-181°; rmn (DMSO-d₆) δ : 1,29 (CH₃, d, J = 6), 2,45 (CH₂, m), 4,40 (H₆, q, J = 6), 4,98 (H₃, d, J = 2), 7,29 (C₆H₅, m), 8,92 (OH) (disparait par deutérialisation); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 1590, 1570 (C=C), 1629 (C=O), 3200 (OH); uv (éthanol) λ max nm = 296 (ϵ , 13.800).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₃NO₂: C, 70,93; H, 6,40; N, 6,83. Trouvé: C, 70,73; H, 6,47; N, 6,78.

Méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 N-benzylpyridone-2 (8b).

Ce composé est obtenu par la même technique que **8a**, avec un rendement de 60%, F = 165-166° (éthanol); rmn (deutériochloroforme) δ : 1,15 (CH₃, d, J = 6), 2,11 (CH₂, m), 2,41 (NCH₂, m), 3,22 (H₃, d, J = 2), 4,20 (H₆, m), 4,51 (OH), 7,29 (C₆H₅, m); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 1590 (C=C), 1640 (C=O), 3220 (OH); uv (éthanol) λ max nm: 270 (ϵ , 5.200).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₅NO₂: C, 71,88; H, 6,91; N, 6,45. Trouvé: C, 72,10; H, 6,92; N, 6,44.

Méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 N-parabromophényl pyridone-2 (8c).

Obtenu par la même technique, ce composé est défini par rendement 70%, F = 257-258° (méthanol); rmn (DMSO-d₆) δ : 1,29 (CH₃, d, J = 6), 2,45 (CH₂, m, J = 8 et 2), 4,42 (H₆, m), 5,13 (H₃, d, J = 2), 7,40 (phényl, q, J = 10), 9,18 (OH); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 1570 (C=C), 1635 (C=O), 3335 (OH); uv (éthanol) λ max nm: 302 (ϵ , 21.940), 223 (ϵ , 9.500).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₂BrNO₂: C, 51,06; H, 4,25; Br, 28,37; N, 4,96. Trouvé: C, 50,95; H, 4,20; Br, 28,40; N, 4,85.

Méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 N-paratolyl pyridone-2 (8d).

Obtenu par la même technique, ce composé est défini par rendement 65%, F = 210-212° (méthanol); rmn (DMSO-d₆) δ: 1,49 (CH₃, d, J = 6), 2,38 (CH₃ sur phénol, s), 2,52 (CH₂, m, J = 8 et 2), 4,40 (H₆, m, J = 6), 5,0 (H₃, d, J = 2), 7,20 (phénol, m), 8,9 (OH); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 1558 (C=C), 1650 (C=O) 3480 (OH); uv (éthanol) λ max nm: 295 (ε, 20.000), 220 (ε, 8.500).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₅NO₂: C, 71,89; H, 6,91; N, 6,45. Trouvé: C, 71,70; H, 6,85; N, 6,40.

Dihydroxy-3,5 hexène-2 N-méthylamine (7).

A une solution de 6,4 g de **2** (0,05 mole) dans 30 ml d'eau ou d'éthanol refroidie à 5°, on ajoute par petites fractions l'équivalent de méthylamine (0,05 mole) en solution aqueuse à 30%. Après 6 heures au repos à 0°, le précipité formé est séparé et recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Le dérivé est obtenu avec un rendement de 65%, F = 111-113°; rmn (deutériochloroforme): δ 1,38 (CH₃, d, J = 6), 2,25 (CH₂ et NH, m), 2,80 (NCH₃, d, J = 3,5), 4,40 (H₅, m), 4,65 (H₂, s), 5,24 (OH); rmn (méthanol deutérié) δ: 1,40 (CH₃, d, J = 6), 2,20 (CH₂, d, J = 8), 2,82 (NCH₃, s), 4,25 (H₆, m), 4,90 (H₃, d, J = 2), 5,10 (OH); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 1570 (C=O large), 3245 (OH); ir (chloroforme): 1570 (C=O), 3460 (NH), 3620 (-OH); uv (éthanol) λ max nm: 270 (ε, 15.180), (hexane); 340 (ε, 13.150).

Anal. Calculé pour C₇H₁₃NO₃: C, 52,83; H, 8,17; N, 8,80. Trouvé: C, 53,10; H, 8,16; N, 8,91.

Méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 bromo-3 pyrone-2 (9).

A une suspension de 2,8 g de **2** dans 20 ml de tertiobutanol on ajoute un excès de *N*-bromosuccinimide, et on maintient l'agitation pendant une heure à l'obscurité. Les cristaux sont séparés et recristallisés dans le méthanol.

Ce composé **9** est obtenu avec un rendement de 60%, F = 154-155°; rmn (deutériochloroforme) δ: 1,43 (CH₃, d, J = 6), 2,80, (CH₂, m, J = 8 et 2), 4,64 (H₆, m, J = 6), 10,10 (OH) (réf. 16).

Anal. Calculé pour C₆H₇BrO₃: C, 34,78; H, 3,38; Br, 38,64. Trouvé: C, 34,62; H, 3,55; Br, 38,20.

Méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 bromo-3 N-phénol pyridone-2 (10).

Ce composé, obtenu par la même technique à partir de **8a**, est caractérisé par un rendement 80%, F = 147-148°; rmn (deutériochloroforme) δ: 1,31 (CH₃, d, J = 6), 2,40 (CH₂, m, J = 8 et 2), 4,40 (H₆, m, J = 6 et 2), 7,20 (C₆H₅ et OH, m).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₂BrNO₂: C, 51,06; H, 4,25; Br, 28,37; N, 4,96. Trouvé: C, 51,09; H, 4,29; Br, 28,61; N, 4,70.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Correspondance à adresser à V. Hérault.
 - (2a) Z. H. Israeli et E. E. Smissman, *J. Org. Chem.*, **41**, 4070 (1976); (b) R. M. Carlson, A. R. Oyler et J. R. Peterson, *ibid.*, **40**, 1610 (1975); (c) A. E. Stafford, D. R. Black, W. F. Haddon et A. C. Waiss, *J. Sci. Food Agric.*, **23**, 771 (1972).
 - (3a) O. Schnider, H. Frick et A. H. Lutz, *Expérimentia*, **10**, 135 (1954); (b) Anon, British Patent, 788.821 (1947).
 - (4) A. I. Scott, H. Guilford et D. Skingle, *Tetrahedron*, **27**, 3039 (1971).
 - (5) J. N. Collie, *J. Chem. Soc.*, **59**, 609 (1891).
 - (6) H. Stetter et C. W. Shelhammer, *Ann. Chem.*, **605**, 58, (1957).
 - (7) A. Ceruti et P. Amistadi, *Ann. Chim.*, **62**, 607 (1972).
 - (8) J. D. Park et H. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4753 (1953).
 - (9) S. Gelin et R. Gelin, *Bull. Soc. Chim. France*, 288 (1968).
 - (10) M. Hamdi, Th. Doctorat d'Etat, Alger (1975).
 - (11) R. Noyori, I. Ueda et T. Ishigami, *J. Org. Chem.*, **37**, 1542 (1972).
 - (12) P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1569 (1968).
 - (13) U. S. Patent, 3.754.088 (1973).
 - (14) M. Hamdi et V. Herault, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **284**, C, 73 (1977).
 - (15a) O. Schnider, U. S. Patent 2.090.237; *Chem. Abstr.*, **31**, 7069 (1937); (b) V. Neuhoff et F. Koehler, *Arch. Pharmacol. Exptl. Pathol.*, **254**, 301 (1966); *Chem. Abstr.*, **65**, 11.168 (1966).
 - (16) Remarque relative au proton H₆: Le signal rmn correspondant à ce proton est relativement complexe du fait du couplage avec les protons méthyle, ainsi que 5 et 5'. L'analyse détaillée qui requiert des expériences de double irradiation, permet de distinguer les différents couplages, comme c'est le cas pour le composé **2**. Dans les autres cas, nous nous sommes bornés à la description du signal non découpqué, généralement un quadruplet dont les raies sont élargies, notre objectif étant de vérifier les structures proposées.
- English Summary.
- The multistep catalytic reduction of 6-methyl-4-hydroxy-2-pyrone allows isolation of two intermediate compounds: the biologically active parasorbic acid (**5**) and the 6-methyl-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrone (**2**). The desmotropic keto-enol equilibrium lies on the *enol* side, with the 4-hydroxy structure. Primary arylamines readily react with **2** leading to corresponding 2-pyridones **8**; with methylamine, the aliphatic intermediate **7** resulting from ring attack at the 2 position can be isolated. Also further functionalization of both dihydropyrone and 2-pyridone is possible by selective bromination at position 3.