

Jean-Philippe Rocher, Mohammed Ahmar et Joelle Paris*

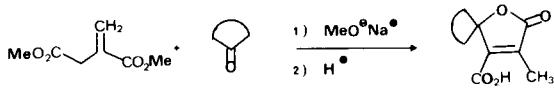
Laboratoire de Chimie thérapeutique,
 Faculté de Pharmacie, 8 avenue Rockefeller,
 69373 Lyon Cedex 08, France
 Reçu le 27 Avril, 1987

La synthèse de méthoxycarbonyl-5 méthyl-4 dihydro pyrannones-2 est réalisée par condensation du méthyl-3 glutaconate de diméthyle sur des cétones. Les conditions opératoires permettant d'isoler sélectivement des pyrannones isomères sont discutées. La structure des différents produits réactionnels est établie par spectrométrie rmn ^1H et ^{13}C .

J. Heterocyclic Chem., 25, 599 (1988).

Lors de travaux antérieurs, nous avons mis à profit la réactivité de l'itaconate de méthyle vis-à-vis de cétones cycliques en milieu basique, pour accéder à des acides dihydro-2,5 cyclane spiro-5 méthyl-3 oxo-2 furanne-carboxyliques-4 [1,2] (Schéma 1). Afin de préparer des homologues supérieurs, nous étudions la réactivité d'un autre diester, à méthylène actif, le méthyl-3 glutaconate de diméthyle [1]. La synthèse de dihydropyrannones-2 fonctionnalisées utilisant la condensation de ce réactif avec des cétones n'a jamais été décrite. Seuls quelques auteurs ont décrit la formation de dérivés analogues, comme intermédiaires, lors de la condensation en milieu alcalin du méthyl-3 glutaconate de diméthyle avec des aldéhydes conduisant à des composés diéniques [3,4].

Schéma 1



Sur la base de ces travaux, nous avons recherché un procédé de synthèse permettant de préparer sélectivement des dihydropyrannones-2 isomères à partir de cétones le plus souvent cycliques et de méthyl-3 glutaconate de diméthyle.

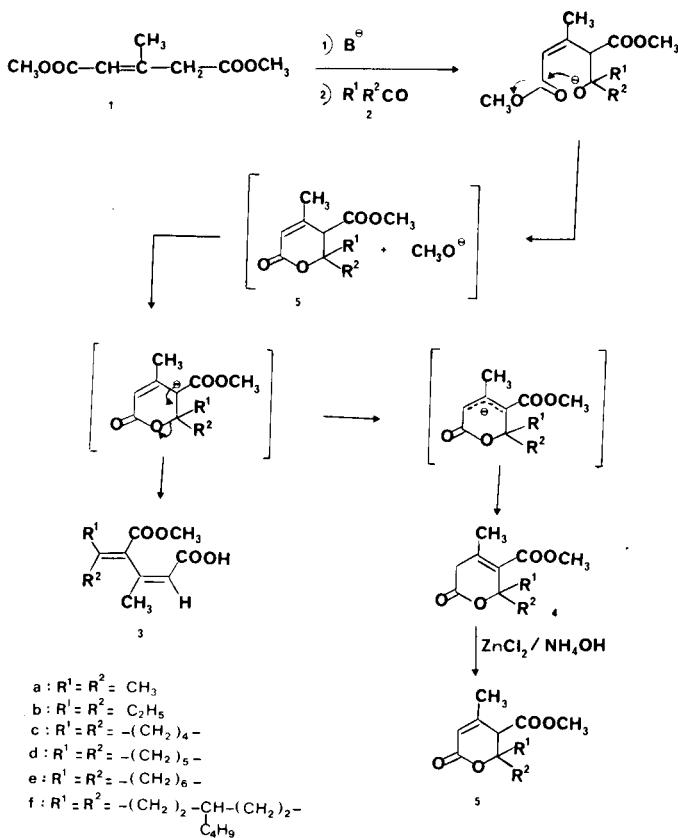
Pour ce faire, nous avons étudié l'influence de différents paramètres, solvant, température, base utilisée pour former le carbanion.

Lorsque la réaction de condensation entre une cétone et le diester **1** est réalisée à température ambiante en utilisant le méthylate de sodium dans l'éther ou en utilisant le diisopropylamidure de lithium (LDA) dans le tétrahydrofurane (THF) en présence de N, N, N', N' tétraméthyl éthylène diamine (TMEDA) à -10° , il se forme de façon majoritaire le monoacide **3** (Schéma 2).

La formation de ce monoacide est en faveur de l'hypothèse selon laquelle la condensation du diester **1** avec une cétone passe par une pyrannone-2 **5** qui est instable en milieu basique.

La réaction de condensation étudiée dans le cas de la cyclohexanone, utilisant le LDA dans le THF en présence d'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT), à -10° , ou l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane à 5° con-

Schéma 2



duit à la dihydropyrannone-2 **4d** isolé par chromatographie sur colonne de silice. Ce composé peut résulter de la déprotonation de la dihydropyrannone-2 intermédiaire **5d**, le carbanion ainsi formé subit une protonation cinétique conduisant au dérivé **4d**.

Nous avons recherché d'autres conditions opératoires et utilisé le chlorure de zinc qui semble favoriser la condensation de diesters à méthylène actif sur des composés carbonylés [5]. Dans ce cas les seuls produits obtenus sont les dihydro-5,6 pyrannones-2 **5**. Le composé **5d** traité par un équivalent de méthylate à -10° se transforme en acide **3d**. Ce résultat est en faveur du schéma réactionnel proposé.

Tableau 1

Composé	Rdt %	F°C	Formule	Analyse %		ir $\nu > C=O$	1H rmn & ppm
				Calculé	Trouvé		
3c	64	107	$C_{12}H_{16}O_4$	C (224,3) H 7,14	C 64,28 H 7,16	1700, 1730	1,7 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,85 (s, 1H), 11,15 (s, 1H)
3d	70	108-114	$C_{13}H_{18}O_4$	C (238,3) H 7,61	C 65,53 H 7,89	1690, 1730	1,6 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,88 (s, 1H), 11,6 (s, 1H)
3e	60	130	$C_{14}H_{20}O_4$	C (252,3) H 7,94	C 66,66 H 8,16	1690, 1725	1,6 (m, 8H), 2,05 (s, 3H), 2,3 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,9 (s, 1H), 10,45 (s, 1H)

Tableau 2

Composé	Rdt %		F°C	Formule	Analyse %		ir $\nu > C=O$ (cm ⁻¹)	1H rmn & ppm
	Méthode A	B			Calculé	Trouvé		
5a	19	—	94-95°	$C_{10}H_{14}O_4$ (198,2)	C 60,60 H 7,12	60,62 7,22	1710-1740	1,5 (s, 6H), 1,95 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 5,95 (s, 1H)
5b	20	—	huile	$C_{12}H_{16}O_4$ (226,3)	C 63,70 H 8,04	64,03 7,98	1730	0,8-1,5 (m, 6H), 1,5-1,9 (m, 4H), 2,0 (3H), 3,25 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 5,95 (s, 1H)
5c	25	15	106-108°	$C_{12}H_{16}O_4$ (224,3)	C 64,28 H 7,14	64,11 7,11	1725	1,5-1,9 (m, 8H), 2,0 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 5,95 (s, 1H)
5d	40	—	105-107°	$C_{13}H_{18}O_4$ (238,3)	C 65,53 H 7,61	65,72 7,63	1725-1750	1,4-1,9 (m, 10H), 2,0 (s, 3H), 3,2 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,0 (s, 1H)
5e	34	—	84-85°	$C_{14}H_{20}O_4$ (252,3)	C 66,64 H 7,99	66,81 8,01	1725	1,4-1,9 (m, 12H), 1,95 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 6,0 (s, 1H)
5f	29	—	158-160°	$C_{17}H_{26}O_4$ (294,4)	C 69,36 H 8,90	69,43 8,89	1720	0,90 (s, 9H), 1,3-1,8 (m, 9H), 1,8 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 3,05 (s, 1H), 5,95 (s, 1H)
4d [a]	18	—	102-105°	$C_{13}H_{18}O_4$ (238,3)	C 65,53 H 7,61	65,73 7,80	1715	1,5-1,8 (m, 10H), 1,9 (s, 3H), 3,1 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)

[a] Reaction conduite en absence de chlorure de zinc.

Tableau 3

Déplacements chimiques ^{13}C (en ppm/TMS, deutériochloroforme)

Composé	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆
5d	162,9 (s)	118,1 (d)	150,8 (s)	54,4 (d)	80,5 (s)
5f	162,9 (s)	118,0 (d)	150,9 (s)	55,7 (d)	79,7 (s)
4d	168,3 (s)	35,3 (t)	132,1 (s)	132,7 (s)	83,7 (s)

Le chlorure de zinc permet ainsi l'isomérisation de dihydro-3,6 pyrannones-2 **4** en dihydro-5,6 pyrannones-2 **5**. Cette isomérisation peut être aussi réalisée dans des conditions faiblement basiques sans ouverture des pyranones **5** (Schéma 2).

Les données spectrales ir et rmn du proton ainsi que les résultats des analyses élémentaires sont en accord avec les structures proposées (Tableaux 1 et 2). La confirmation définitive de la structure des pyrannones isomères est apportée par la rmn ^{13}C (Tableau 3). On observe une différence nette entre le déplacement chimique du carbone 3 du dihydro-3,6 cyclohexane spiro-6 méthoxycarbonyl-5

méthyl-4 pyrannone-2 (**4d**) et celui du carbone 5 des composés de structure **5**. Cependant le déplacement chimique du carbone 6 de ces dérivés est situé vers des champs plus forts par rapport à celui des analogues tétrahydropyranniques [6], mais proche de celui du carbone spirannique des cyclanes spiro-5 dihydrofurannes-2 [7].

A travers cette étude, nous avons montré qu'il est possible, en milieu basique, d'accéder de manière sélective, à des pyrannones de type **4** ou **5** sans ouverture du cycle lactonique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires avec un appareil Mettler. Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Beckman Acculab 3 à partir de dispersions dans le bromure de potassium. Les spectres de rmn ont été réalisés sur un appareil Hitachi (Perkin-Elmer) R 24B à 60 MHz pour le proton et sur un Varian XL 100 A pour le ^{13}C , le tétraméthylsilane constituant la référence interne.

Acides méthoxycarbonyl-4 méthyl-3 pentadiène-2,4 oiques substitués en 5 **3**.

Procédé général.

Le procédé général est identique à celui de l'acide cyclohexylidène-4 méthoxycarbonyl-4 méthyl-3 butène-2 oïque [3d]. Les caractéristiques physiques et analytiques de ces composés sont indiquées dans le tableau 1.

Mode opératoire.

Une solution de 3,44 g (20 mmoles) de méthyl-3 glutaconate de diméthyle et 2 g (20 mmoles) de cyclohexanone dans 10 ml d'éther est additionnée goutte à goutte, à température ambiante et sous courant d'azote, à une suspension de 1,4 g (24 mmoles) de méthylate de sodium dans 10 ml d'éther. Après la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant 24 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est mis dans 20 ml d'eau, lavé avec 2 x 20 ml d'éther. La phase aqueuse est acidifiée par 20 ml d'acide chlorhydrique à 20% puis extraite par 2 x 150 ml d'éther. La phase éthérrée est séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé. Le composé 3d est isolé avec un rendement de 3,33 g (70%).

Cet acide a été obtenu aussi par traitement, à -10° pendant une heure, de 0,6 g (2,52 mmoles) de pyrannone 5d en solution dans l'éther par 0,14 g (2,59 mmoles) de méthylate de sodium avec un rendement de 0,5 g (83%).

Dihydro-5,6 méthoxycarbonyl-5 méthyl-4 pyrannones-2 5.

Méthode A.

A une suspension de 0,50 g (12 mmoles) d'hydrure de sodium (dispersion à 50% dans l'huile) dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre refroidie à -20°, on ajoute goutte à goutte sous courant d'azote 1,72 g (10 mmoles) de méthyl-3 glutaconate de diméthyle en solution dans 10 ml de THF puis laisse la température revenir à 20° sous agitation jusqu'à la fin du dégagement gazeux.

Le composé carbonylé (10 mmoles) est dilué avec 10 ml de tétrahydrofurane anhydre et mélangé avec une solution de chlorure de zinc anhydre soit 17 ml d'une solution 0,6 M dans l'éther (10 mmoles). Cette solution est préparée à partir de chlorure de zinc commercial (Merck art. 8816) purifié par fusion sous pression réduite, et après refroidissement il est solubilisé dans l'éther anhydre et conservé sous azote. La solution homogène de composé carbonylé avec le chlorure de zinc est ajoutée lentement à 5°. Après la fin de l'addition, la solution est agitée 1 heure à température ambiante, refroidie avec un bain de glace, acidifiée avec 10 ml d'acide chlorhydrique à 20% et extraite par 2 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, et le solvant évaporé.

Le résidu est purifié, après filtration sur silice (0,2-0,5 mm, éther de pétrole), par flash chromatographie sur silice fine (0,040-0,063 mm, acétate d'éthyle-éther de pétrole (30/70). Le produit obtenu est une huile légèrement colorée qui cristallise à température ambiante. On recueille en plus après chromatographie (0,7-0,9 g) 30 à 40% du produit de départ 1.

Méthode B.

On ajoute 1,72 g (10 mmoles) de méthyl-3 glutaconate goutte à goutte à une solution de 10 mmoles de LDA dans 25 ml de THF maintenue à

-70°. On laisse la température du mélange remonter progressivement à -10°; après 15 mn d'agitation, le mélange est refroidi à -70° puis 1,8 ml (10 mmoles) d'HMPT sec sont ajoutés. Ensuite après que la température soit remontée jusqu'à -10°, 10 mmoles de cétone diluée dans 3 ml de THF anhydre et mélangée avec 17 ml d'une solution 0,6 M de chlorure de zinc dans l'éther sont ajoutés goutte à goutte sous agitation. Après 24 heures, le mélange est acidifié à 0°, avec 20 ml d'HCl à 20% et maintenu sous agitation pendant 1 heure. La phase aqueuse est extraite avec l'éther; les extraits éthérrés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice dans les mêmes conditions que pour la méthode A (filtration sur silice, puis flash chromatographie, éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 30-70), rendement 15%.

Dihydro-3,6 cyclohexane spiro-6 méthoxycarbonyl-5 méthyl-4 pyrannone-2 (4d).

L'anion du méthyl-3 glutaconate de diméthyle est formé soit avec l'hydrure de sodium, soit avec le LDA, mais la réaction est conduite sans addition de chlorure de zinc. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice, la lactone 4d est isolée avec un rendement de 18%.

Isomérisation de la pyrannone 4d en pyrannone 5d.

Une solution de pyrannone 4d (0,238 g, 1 mmole) dans 20 ml d'éther est agitée à température ambiante avec 200 µl d'ammoniaque. L'isomérisation suivie par chromatographie sur couche mince est complète après 1 heure. Après acidification par 5 ml d'acide chlorhydrique 20% la phase organique est séchée, évaporée et l'isomère α , β éthylénique 5d est obtenu avec un rendement de 100%.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. B. Boyer, J. Couquelet, P. Tronche, P. Bastide, *Chim. Thér.*, **5**, 105 (1970).
- [2] J. Paris, E. Gouet, M. Payard, S. Reboul-Salze, L. Hartmann et P. Tronche, *Eur. J. Med. Chem.*, **17**, 563 (1982).
- [3] R. H. Wiley et H. G. Ellert, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2266 (1957).
- [4] C. A. Henrick, W. E. Willy, J. W. Baum, T. A. Baer, B. A. Garcia, T. A. Astre et S. M. Chang, *J. Org. Chem.*, **40**, 1 (1975).
- [5] H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi et H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3310 (1973).
- [6] P. Canonne, D. Belanger et G. Lemay, *J. Org. Chem.*, **46**, 3091 (1981).
- [7] M. Payard, J. Paris et P. Tronche, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 1493 (1978).

English Summary.

Condensation of dimethyl 3-methylglutaconate with ketones provides a one pot route for the preparation of 5-methoxycarbonyl-4-methyl-dihydro-pyrans-2-ones. The experimental conditions to give selectively pyran-2-ones isomers are discussed. The structure of the different products was established on the basis of ^1H and ^{13}C nmr spectral data.