

SUR L'ISOMERIE GEOMETRIQUE D'ACIDES α,β -ETHYLENIQUES—III¹

SYNTHESE STEREOSPECIFIQUE DE L'ACIDE *CIS*-CINNAMIQUE²

C. SANDRIS

Laboratoire de Pharmacie Chimique de l'Université d'Athènes
104, rue Solonos, Athènes—144, Grèce

(Received in France 26 October 1967; accepted for publication 8 November 1967)

Résumé—On discute les méthodes utilisées pour l'obtention des acides cinnamiques α - et β -alcoylés de configuration *cis* et l'on décrit l'application d'une méthode stéréospécifique de synthèse de composés éthyléniques (Corey et Winter^{1,8}) à la préparation de l'acide *cis*-cinnamique. La méthode consiste à la transformation de l'*érythro*- β -phénylglycérate de méthyle en thionocarbonate cyclique qui est décomposé par chauffage avec le phosphite triméthylque. L'utilité de la méthode est limitée par l'isomérisation du *cis*-cinnamate de méthyle, initialement formé, sous les conditions de la décomposition du thionocarbonate cyclique.

Abstract—The methods used for the preparation of *cis*- α - and β -alkylcinnamic acids are reviewed and the application of a stereospecific method (Corey and Winter^{1,8}) for the synthesis of *cis*-cinnamic acid is described. The method consists in the transformation of methyl *erythro*- β -phenylglycerate into a cyclic thionocarbonate, which is then decomposed by heating with trimethylphosphite. The applicability of the method is limited, the methyl *cis*-cinnamate initially formed being isomerized under the conditions of the decomposition reaction.

LE PROBLÈME de la préparation des acides α - et β -alcoylcinnamiques de configuration *cis* a été examiné dans une communication précédente³ sous l'angle de l'isomérisation par irradiation des acides *trans* et des méthodes de séparation des mélanges des isomères. Nous avons également signalé l'importance de la stabilité thermodynamique des isomères, qui peut dans les conditions d'une certaine réaction provoquer l'isomérisation de l'acide le moins stable. Les méthodes chimiques employées jusqu'à présent pour la synthèse des isomères *cis* des acides α - et β -alcoylcinnamiques, plus particulièrement des acides α - et β -méthyl-*cis*-cinnamiques, seront mentionnées brièvement dans ce qui suit et il sera décrit l'application d'une méthode stéréospécifique à la synthèse de l'acide *cis*-cinnamique.

Des mélanges d'acides β -méthyl-⁴ et β -*t*-butyl-⁵ cinnamiques isomères ont été obtenus par carbonatation des réactifs de Grignard préparés à partir des bromostyrènes correspondants. Cette méthode ne peut pas être considérée comme stéréospécifique; en effet, des bromostyrènes géométriquement purs⁶ conduisent à des mélanges d'acides isomères.⁷ Par contre, la carbonatation des dérivés lithiés correspondants donne des acides purs de configuration géométrique identique aux bromostyrènes de départ.^{7,8} L'application de cette méthode stéréospécifique est limitée par la difficulté d'obtention d' ω -bromostyrènes géométriquement purs.

La réaction de Wittig conduit à un mélange des acides β -méthylcinnamiques isomères;⁹ le mélange n'a pas été séparé, mais il a été isomérisé en acide *trans*. Il a été montré dernièrement¹⁰ que dans le cas d'esters α,β -insaturés aliphatiques on

peut obtenir, suivant les conditions de la réaction de Wittig, soit l'isomère *cis* soit l'isomère *trans*. Par contre, dans le cas d'esters substitués par un noyau benzénique, on obtient surtout l'isomère *trans* indépendamment des conditions de la réaction. Par conséquent la réaction de Wittig, ainsi que les réactions de Perkin¹¹ et de Réformatsky,¹² constituent des méthodes de préparation des acides *trans*-cinnamiques, substitués sur le noyau benzénique ou en β de la double liaison.

Un mélange d'acides α -méthylcinnamiques isomères a été obtenu par la réaction du sel de diazonium de l'aniline sur l'acide méthacrylique;¹³ il n'est pas mentionné quelle est la proportion en acides isomères, le rendement total du mélange étant de 25 % par rapport à l'aniline. Lors de la réaction du sel de diazonium de dichloro-2,3-aniline sur l'acide acrylique, il a été obtenu uniquement l'acide dichloro-2,3-*trans*-cinnamique.¹⁴ Il est donc difficile d'utiliser cette méthode pour l'obtention des isomères labiles, d'autant plus que la réaction du sel de diazonium avec un acide insaturé peut aussi conduire à une addition sur la double liaison.^{15, 16} Une nouvelle méthode de synthèse d'acides α,β -insaturés¹⁷ consiste à la décomposition alcaline de 4-chloro-2-pyrazolin-5-ones; à partir du dérivé 3-phényl-4-méthylé correspondant il a été obtenu un mélange des acides α -méthylcinnamiques isomères, dans lequel l'isomère *cis* prédomine (rendement de 28 % en acide *cis* et 11 % en acide *trans*).

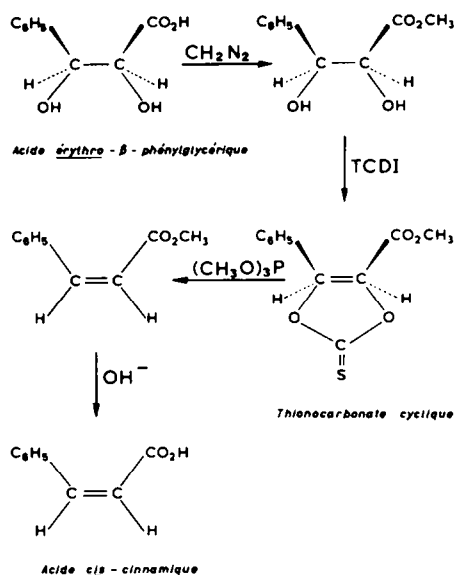
On constate ainsi que toutes les méthodes de synthèse mentionnées conduisent soit aux isomères *trans* soit à des mélanges des acides isomères; à l'exception de la réaction de carbonatation des ω -bromostyrènes par l'intermédiaire des composés lithiés, aucune ne présente de caractère stéréospécifique.

Corey et Winter¹⁸ ont récemment introduit une nouvelle méthode générale de synthèse de composés éthyléniques à partir des α -diols correspondants: l' α -diol est transformé en ester cyclique thionocarbonique et ce dernier est désulfuré et décarboxylé simultanément par chauffage avec du phosphite triméthylque. La réaction, appliquée sur des diols stéréoisomères, a été trouvée absolument stéréospécifique, ayant lieu avec élimination *cis*; de plus, elle peut être appliquée à la préparation d'oléfines complètement substituées. Etant donné que les deux acides β -phénylglycériques stéréoisomères sont connus et leur configuration prouvée,¹⁹ nous avons essayé la transformation de l'acide *érythro*- β -phénylglycérique en acide *cis*-cinnamique (voir formules).

L'ester méthylque de l'acide *érythro*- β -phényl-glycérique a été obtenu par action du diazométhane dans l'éther, puis, par action de thiocarbonyldiimidazole (TCDI), le thionocarbonate cyclique correspondant. La transformation de l'acide en ester était nécessaire, le thiocarbonyldiimidazole réagissant avec les acides pour donner des acylimidazoles.²⁰

La décomposition du thionocarbonate en ester cinnamique a été essayée sous les conditions indiquées par Corey et Winter, c.à.d. chauffage dans un excès de phosphite triméthylque pendant 65 heures et sous atmosphère d'azote. Après traitement de la solution incolore obtenue nous avons isolé le *trans*-cinnamate de méthyle (rendement de 88 %), qui a été caractérisé par chromatographie gaz-liquide et saponification en acide *trans*-cinnamique (rendement de 59 % par rapport à l'ester thionocarbonique). Le rendement ainsi que la pureté du produit obtenu montrent que l'ester cinnamique *trans* constitue le produit principal de la réaction. La configuration *érythro* de l'acide β -phénylglycérique étant considérée comme sûre, ce résultat peut être interprété soit par l'isomérisation du *cis*-cinnamate de méthyle,

formé initialement par élimination *cis*, dans les conditions de la réaction, soit par l'intervention d'un mécanisme d'élimination *trans*.



Par chauffage du *cis*-cinnamate de méthyle dans un excès de phosphite triméthylque sous atmosphère d'azote, nous avons observé une transformation en ester *trans* dans une proportion de 40 % après 12 heures (analyse du mélange par chromatographie gaz-liquide); l'isomérisation était presque totale après 65 heures, le mélange contenant 95 % d'ester *trans*. D'autre part, par traitement de l'ester thionocarbonique dans des conditions identiques on obtient un mélange d'esters cinnamiques isomères dans lequel la proportion de l'isomère *trans* augmente proportionnellement au temps de chauffage (Partie Expérimentale). Il est ainsi démontré que la décomposition du thionocarbonate se fait bien par élimination *cis*: l'ester cinnamique *cis* constitue le produit cinétique de la réaction, l'ester *trans* le produit thermodynamique. Ceci a été également prouvé par l'isolement, après chauffage de deux heures du thionocarbonate, d'un mélange contenant 91 % d'ester *cis* (rendement de 62 %); par saponification de ce mélange l'acide *cis*-cinnamique a été obtenu avec un rendement de 37 % par rapport à l'ester thionocarbonique.

Il n'est pas sans intérêt de signaler que la transformation de l'*érythro*- β -phénylglycérate de méthyle en *cis*-cinnamate de méthyle a été déjà réalisée²¹ par une suite de réactions différente: élimination *cis* du dimésylate correspondant sous l'action de l'iodure de sodium dans l'acétone. La différence des deux séries de réactions réside seulement sur la possibilité de leur extension à la préparation d'acides cinnamiques substitués sur la double liaison. La présence d'un troisième substituant sur l'un des carbones de l' α -diol fait apparaître la difficulté de formation du sulfonate de l'alcool tertiaire correspondant. La méthode par l'intermédiaire du dérivé thionocarbonique présente à cet égard un caractère plus général, son utilisation étant cependant limité du fait de l'isomérisation progressive de l'ester *cis* initialement formé.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires et leurs valeurs ne sont pas corrigées. La chromatographie gaz-liquide et l'analyse de mélanges d'esters isomères ont été effectués suivant les indications données dans une communication précédente.³ Les analyses élémentaires ont été effectuées au Service de Microanalyse de CIBA AG à Bâle, Suisse, que nous remercions vivement.

Erythro- β -phénylglycérate de méthyle. Il a été obtenu par estérification de l'acide *érythro*- β -phénylglycérique,¹⁹ de $F = 121^\circ$, par une solution de diazométhane dans l'éther. $F = 87-89^\circ$; litt., $F = 87^\circ$.²¹

Thionocarbonate de l'érythro- β -phénylglycérate de méthyle. 6.7 g (1 mole) de l'ester et 6.1 g (1 mole) de thiocarbonyldiimidazole²⁰ dans 60 ml de benzène anhydre sont portés à reflux pendant $\frac{1}{2}$ heure sous atmosphère d'azote. Le benzène est ensuite éliminé sous vide et le résidu est dissous dans 150 ml de chlorure de méthylène; la solution est lavée trois fois par 150 ml d'eau, par 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, traitée au charbon actif à chaud et le solvant est éliminé sous vide. Le résidu, solide blanc de $F = \text{env. } 145^\circ$, est recristallisé dans le méthanol; l'on obtient 4.25 g (52%) de microcristaux, $F = 157^\circ$. (Trouvé: C, 55.53; H, 4.17; S, 13.54. Calc. pour $C_{11}H_{10}O_4S$: C, 55.45; H, 4.24; S, 13.45%).

Décomposition du thionocarbonate en trans-cinnamate de méthyle. Un mélange de 1.5 g de thionocarbonate et 30 ml de phosphite triméthylque (purifié par ébullition sur sodium et distillation, $E_b = 110.5-111^\circ$) est porté à reflux pendant 65 heures sous atmosphère d'azote. La solution incolore est refroidie à 10° et l'excès de l'ester phosphoreux est hydrolysé par addition lente de 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10%. La couche huileuse formée est extraite trois fois par 80 ml d'éther et les extraits sont lavés avec une solution d'hydroxyde de sodium à 5%, à l'eau et séchées sur du sulfate de sodium. Après élimination de l'éther on obtient 0.9 g (88%) d'une huile incolore, qui cristallise par refroidissement: $F = 33-34^\circ$; le *trans*-cinnamate de méthyle présente $F = 35-36^\circ$.²² En chromatographie gaz-liquide cette huile présente un seul pic, correspondant au *trans*-cinnamate de méthyle. Après saponification par la méthode habituelle (cf. Réf. 3) on obtient 555 mg (67%) d'acide *trans*-cinnamique, $F = 132^\circ$; litt., $F = 133^\circ$.²³

Isomérisation du cis-cinnamate de méthyle. 200 mg de *cis*-cinnamate de méthyle dans 4 ml de phosphite triméthylque sont portés à reflux sous atmosphère d'azote. Après 12 heures de reflux on arrête le chauffage et on analyse le mélange à l'aide de la chromatographie gaz-liquide; le pic de l'ester *trans*-cinnamique correspond à 45% du mélange des esters isomères. Le chauffage est ensuite continué pour compléter 65 heures de reflux; l'analyse montre une isomérisation presque complète de l'ester *cis* (95% d'ester *trans* dans le mélange).

Décomposition du thionocarbonate en cis-cinnamate de méthyle et isomérisation en ester trans. Un mélange de 1 g de thionocarbonate et 20 ml de phosphite triméthylque est porté à reflux sous atmosphère d'azote; à des intervalles de temps on arrête le chauffage et on analyse le mélange par chromatographie gaz-liquide. Le pourcentage de l'ester *trans* dans le mélange des esters cinnamiques a été trouvé: après 2 heures de 7%, 4 heures 19%, 6 heures 24.5%, 8 heures 33%, 10 heures 37.5%, 14 heures 46% et 28 heures 56.5%.

Décomposition du thionocarbonate et isolement du cis-cinnamate de méthyle. Un mélange de 2.6 g de thionocarbonate et 52 ml de phosphite triméthylque est porté à reflux pendant 2 heures sous atmosphère d'azote. Après refroidissement et addition de 250 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10%, la couche huileuse formée est extraite à l'éther; après le traitement habituel on obtient 1.1 g (62%) d'une huile incolore contenant 91% de *cis*-cinnamate de méthyle à la chromatographie gaz-liquide. Après saponification par la méthode habituelle on isole 0.6 g de cristaux incolores, $F = 58-62^\circ$ (rendement de 60% par rapport à l'ester, de 37% par rapport au thionocarbonate). Après une recristallisation dans la ligroïne on obtient l'acide *cis*-cinnamique pur, $F = 66-68^\circ$, ne donnant pas d'abaissement du point de fusion en mélange avec l'acide préparé par hydrogénation de l'acide phénylpropionique;³ litt., $F = 68^\circ$.²⁴

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Partie II. C. Sandris, *Tetrahedron* **24**, 3583 (1968).
- ² Cette étude a été subventionnée par la Foundation Royale Hellénique de Recherches.
- ³ C. Sandris, *Tetrahedron* **24**, 3569 (1968).
- ⁴ M. Tiffeneau, *C. R. Acad. Sci., Paris* **138**, 985 (1904).
- ⁵ G. Tsatsas, *Ibid.* **220**, 662 (1945).
- ⁶ C. F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 2487 (1932).
- ⁷ D. Y. Kurtin et E. E. Harris, *Ibid.* **73**, 2716 (1951).

- ⁸ A. S. Dreiding et R. J. Pratt, *Ibid.* **76**, 1902 (1954).
- ⁹ G. Fodor et I. Tomoskozi, *Tetrahedron Letters* 579 (1961).
- ¹⁰ L. D. Bergelson et M. M. Shemyakin, *Angew. Chem.*, (Int. Ed.) **3**, 250 (1964).
- ¹¹ J. R. Johnson, *Organic Reactions* **1**, 210 (1942).
- ¹² R. L. Shriner, *Ibid.* **1**, 1 (1942).
- ¹³ R. Fusco et S. Rossi, *Gazz. Chim. Ital.* **78**, 524 (1948).
- ¹⁴ S. Lindenfors, *Arkiv. Kemi* **13**, 127 (1958).
- ¹⁵ H. Meerwein, E. Büchner et K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* **152**, 237 (1939).
- ¹⁶ C. F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 57 (1943); C. F. Koelsch et V. Boekelheide, *Ibid.* **66**, 412 (1944).
- ¹⁷ L. A. Carpino, *Ibid.* **80**, 601 (1958).
- ¹⁸ E. J. Corey et R. A. E. Winter, *Ibid.* **85**, 2677 (1963).
- ¹⁹ J. Boeseken, *Rec. Trav. Chim.* **41**, 199 (1922).
- ²⁰ H. A. Staab et G. Walther, *Liebigs Ann.* **657**, 98 (1962).
- ²¹ R. P. Linstead, L. N. Owen et R. F. Webb, *J. Chem. Soc.* 1218 (1953).
- ²² C. N. Riiber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **48**, 823 (1915).
- ²³ C. L. Thomas et J. J. Sudborough, *J. Chem. Soc.* **101**, 323 (1912).
- ²⁴ C. Liebermann et W. Scholz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **25**, 950 (1892).