



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 307/935

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

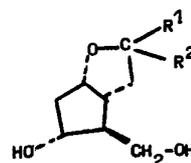
622 011

<p>⑲ Numéro de la demande: 2203/77</p> <p>⑳ Date de dépôt: 22.02.1977</p> <p>㉓ Priorité(s): 23.02.1976 HU CI 1645</p> <p>㉔ Brevet délivré le: 13.03.1981</p> <p>④⑤ Fascicule du brevet publié le: 13.03.1981</p>	<p>⑦③ Titulaire(s): Chinoïn Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek Gyara RT, Budapest IV (HU)</p> <p>⑦② Inventeur(s): Dr.Chem. Istvan Székely, Szentendre (HU) Dr.Chem.-Ing. Istvan Tömösközi, Budapest (HU) Dr.Chem.-Ing. Gabor Kovacs, Budapest (HU) Dr.Chem.-Ing. Vilmos Simonidesz, Budapest (HU) Mariann Lovasz-Gaspar, Budapest (HU) Borbala Keresztes-Oerdög, Budapest (HU) Dr.Chem.-Ing. Julia Rempert-Radoczi, Budapest (HU) Dr. Istvan Stadler, Budapest (HU) Dr.Chem.-Ing. Zsuzsa Visky-Gombos, Budapest (HU) Dr.Chem.-Ing. Csaba Szantay, Budapest (HU)</p> <p>⑦④ Mandataire: Kirker & Cie, Genève</p>
--	---

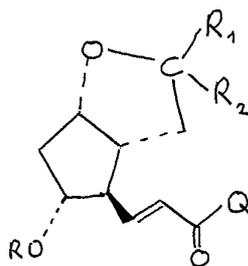
⑤④ Procédé de préparation d'étones bicycliques.

⑤⑦ Les composés de formule V sont préparés par réaction d'une lactone diol de formule III avec un agent oxydant puis avec un composé phosphoré de formule VI ou VII. Les symboles ont la signification donnée à la revendication 1. On peut finalement remplacer l'hydrogène R par un groupe acyle, alcoyle ou silyle.

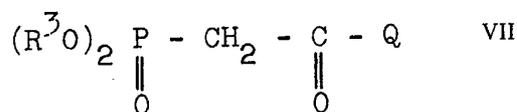
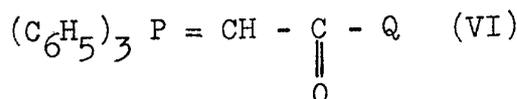
Les composés sont des intermédiaires pour la préparation de prostaglandines.



(III)

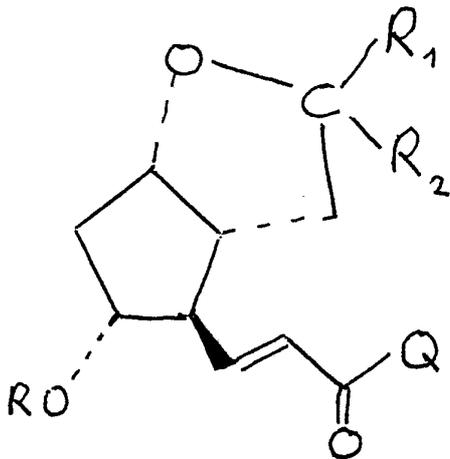


V

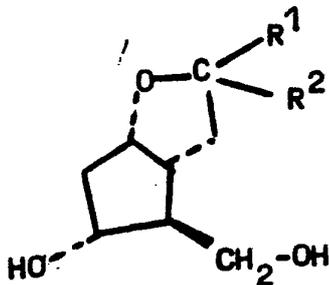


REVENDECATIONS

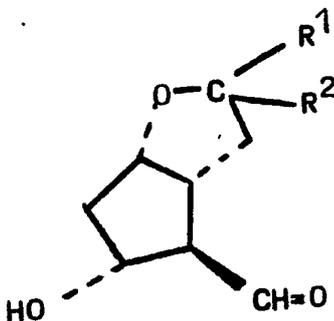
1. Procédé de préparation d'un composé de formule générale V racémique ou optiquement actif:



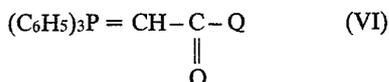
dans laquelle formule R est un atome d'hydrogène, R¹ et R² ensemble forment un groupe oxo ou R¹ est un groupe alcoxy inférieur, facultativement substitué par un, deux ou trois atomes d'halogène et R² est un atome d'hydrogène, Q représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant une double liaison ou un groupe alcinyle contenant une triple liaison, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé de lactone diol racémique ou optiquement actif de formule générale III:



dans laquelle R¹ et R² ont la signification ci-dessus, avec un agent oxydant, puis en ce qu'on fait encore réagir l'aldéhyde ainsi obtenu de formule générale II:

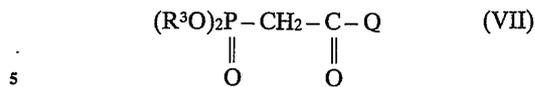


dans laquelle R¹ et R² ont la signification ci-dessus avec un composé au phosphore de formule générale VI:



2

ou VII



où R³ est un groupe alcoyle inférieur et Q a la signification ci-dessus.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme agent oxydant, un complexe thio-anisole-chloro-

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise des agents oxydant du type sulfure ou sulfoxyde.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme agent oxydant des complexes de chrome.

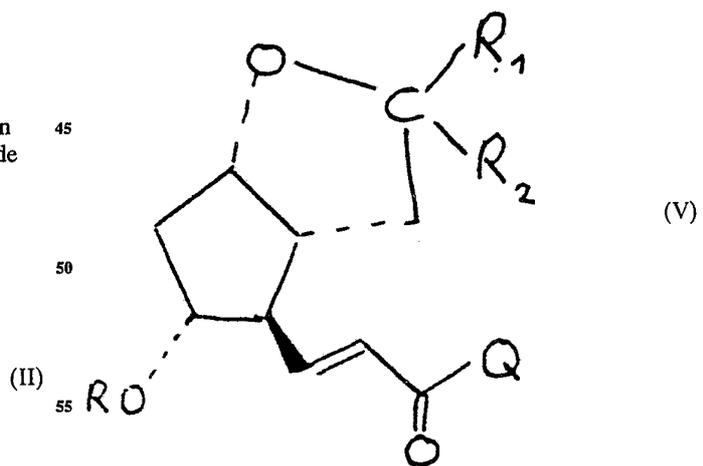
5. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation d'un composé de formule générale V dans laquelle Q est un groupe n-pentyle et R¹, R² et R ont la même signification que celle donnée dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise le triphényl-n-hexanoylméthylène-phosphorane comme composé de phosphore.

6. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation des composés de formule générale V dans laquelle Q est un groupe n-pentyle, R¹, R² et R ont la signification indiquée dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise l'anion de phosphonate de diméthyl-2-oxo-heptyle comme composé phosphoré.

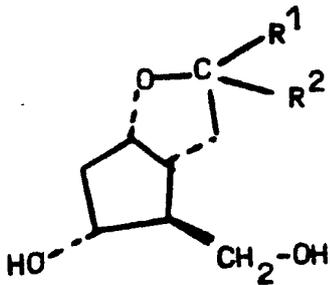
7. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-oxo-4β-(3-oxo-trans-1-octène-1-yl)-5α-hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane racémique ou optiquement actif, caractérisé en ce qu'on oxyde le 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-oxo-4β-hydroxyméthyl-5α-hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane racémique ou optiquement actif avec un complexe thio-anisole-chloro-, en ce qu'on fait réagir le produit obtenu avec le triphényl-n-hexanoyl-méthylène-phosphorane sans isolement, en ce qu'on isole le produit obtenu.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule générale V racémique ou optiquement actif:

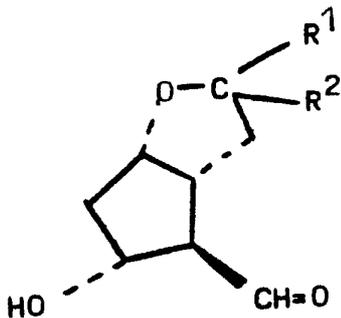
40



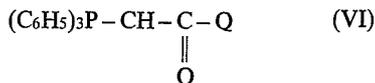
dans laquelle formule R est un groupe acyle, R¹ et R² ensemble forment un groupe oxo ou R¹ est un groupe alcoxy inférieur, facultativement substitué par un, deux ou trois atomes d'halogène et R² est un atome d'hydrogène, Q représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant une double liaison ou un groupe alcinyle contenant une triple liaison, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé de lactone diol racémique ou optiquement actif de formule générale III:



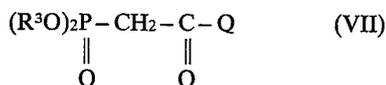
dans laquelle R¹ et R² ont la signification ci-dessus, avec un agent oxydant, puis en ce qu'on fait encore réagir l'aldéhyde ainsi obtenu de formule générale II:



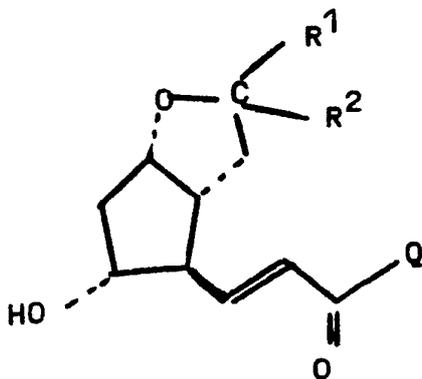
dans laquelle R¹ et R² ont la signification ci-dessus avec un composé au phosphore de formule générale VI:



ou VII

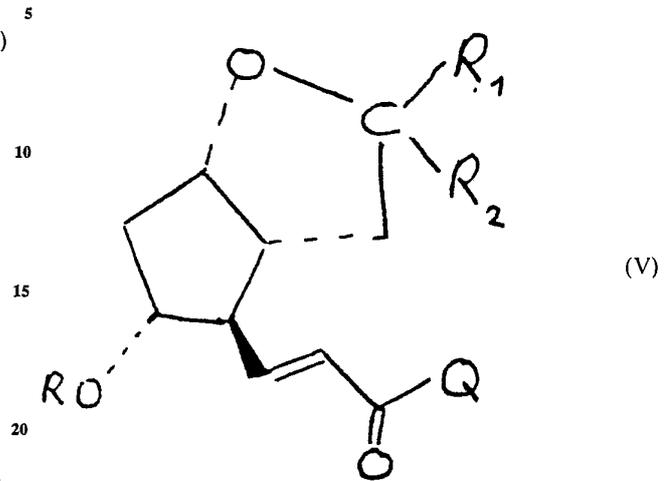


où R³ est un groupe alcoyle inférieur et Q a la signification ci-dessus, et on acyle le groupe hydroxyle des composés obtenus de formule



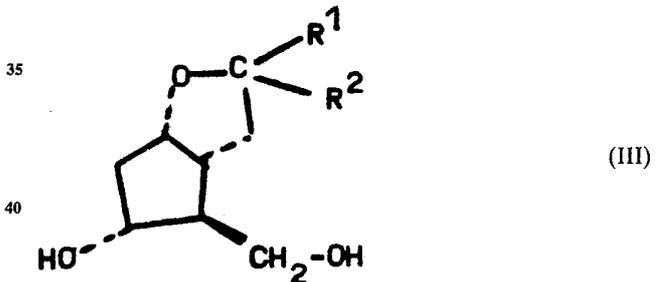
9. Procédé selon la revendication 8, pour la préparation de 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-oxo-4β-(3-oxo-trans-1-octène-1-yl)-5α-(p-phénylbenzoyloxy)-2H-cyclopenta[b]furane racémique ou optiquement actif, caractérisé en ce qu'on oxyde le 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-oxo-4β-hydroxyméthyl-5α-hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane racémique ou optiquement actif avec un complexe thio-anisole-chloro-, en ce qu'on fait réagir le produit obtenu avec le triphényl-n-hexanoylméthylène-phosphorane sans isolement, en ce qu'on isole le

(III)

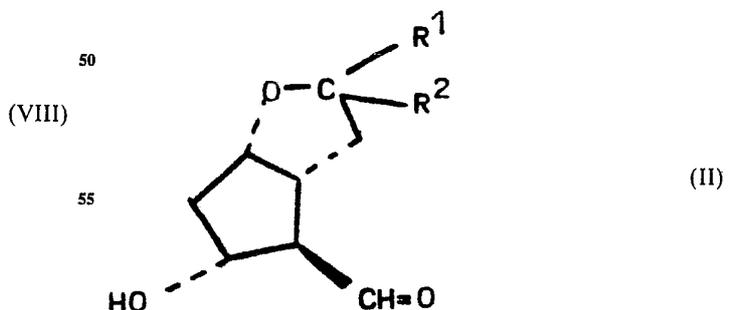


(II)

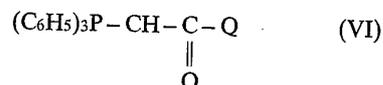
dans laquelle formule R est un groupe alcoyle ou silyle, R¹ et R² ensemble forment un groupe oxo ou R¹ est un groupe alcoxy inférieur, facultativement substitué par un, deux ou trois atomes d'halogène et R² est un atome d'hydrogène, Q représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant un double liaison ou un groupe alcényle contenant une triple liaison, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé de lactone diol racémique ou optiquement actif de formule générale III:



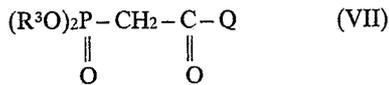
dans laquelle R¹ et R² ont la signification ci-dessus, avec un agent oxydant, puis en ce qu'on fait encore réagir l'aldéhyde ainsi obtenu de formule générale II:



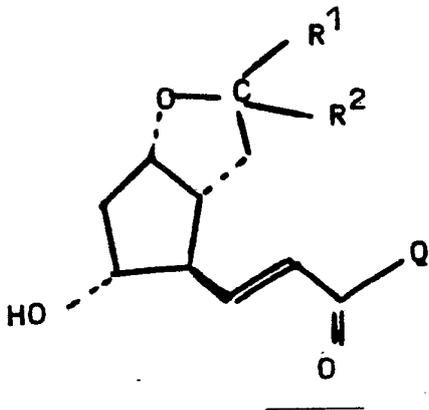
dans laquelle R¹ et R² ont la signification ci-dessus avec un composé au phosphore de formule générale VI:



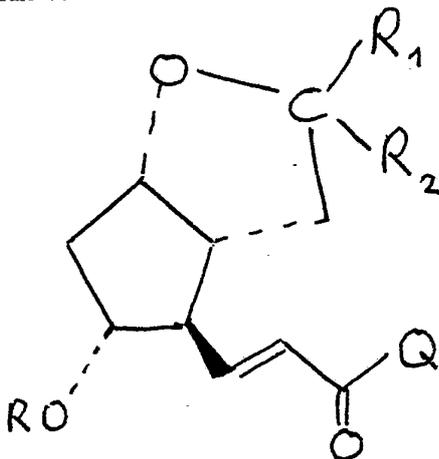
ou VII



où R³ est un groupe alcoyle inférieur et Q a la signification ci-dessus, et on alcoyle ou silyle le groupe hydroxyle des composés obtenus de formule générale VIII:

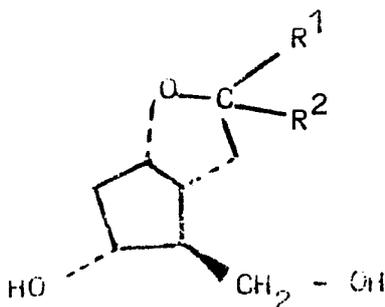


La présente invention a pour objet un procédé simple et économiques de préparation des composés de formule générale V:



dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un groupe acyle, alcoyle ou silyle, R¹ et R² ensemble forment un groupe oxo ou R¹ représente un groupe alcoxy inférieur, facultativement substitué par un, deux ou trois atomes d'halogène et R² est un atome d'hydrogène, Q représente un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un groupe alcényle ayant une double liaison ou un groupe alcyne ayant une triple liaison.

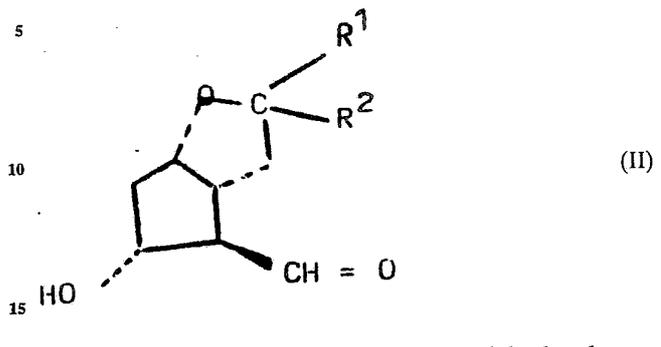
Conformément à la présente invention on prépare les composés ci-dessus en faisant réagir un dérivé de lactone diol racémique ou optiquement actif de formule générale III:



4

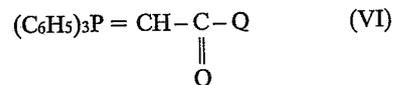
dans laquelle R¹ et R² ont la signification ci-dessus avec un agent oxydant, puis en faisant réagir l'aldéhyde ainsi obtenu de formule générale II:

5



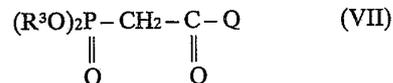
de préférence sans isolement avec un composé de phosphore de formule générale VI:

20



ou VII:

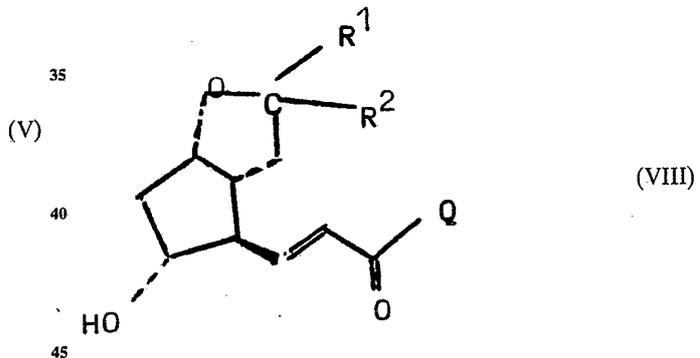
25



30

où R³ est un groupe alcoyle inférieur et Q a la même signification que ci-dessus, puis, si on le désire, on alcoyle, acyle ou silyle le groupe hydroxyle du composé de formule VIII ainsi obtenu:

35



45

dans laquelle R¹, R² et Q ont la signification ci-dessus, et si on le désire, on prépare des composés optiquement actifs de formule générale V par dédoublement d'un composé racémique de formule générale V.

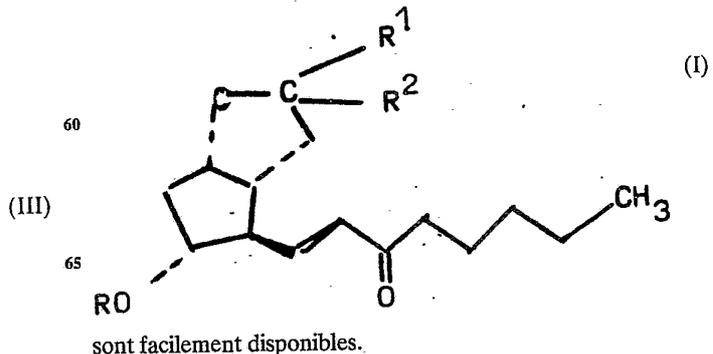
50

L'importance du présent procédé consiste à fournir une synthèse facile à conduire d'une manière contrôlée stéréochimiquement avec des résultats économiques remarquables. Les avantages ci-dessus sont partiellement dus au fait que les matières de départ de formule I de la synthèse directe en deux

55

étapes des intermédiaires de prostaglandine.

60



65

sont facilement disponibles.

L'étape réactionnelle cruciale du présent procédé est l'oxydation sélective où on doit prendre soin de ne pas exiger (demanding) l'autre groupe hydroxyle lorsque le premier est oxydé. Il y a un certain nombre de procédés connus du métier pour la transformation du groupe hydroxyméthyle en un groupe aldéhyde [Voir par exemple: réactif de Collins: «Tetrahedron Lett.», 3363/1968/, J. Org. Chem. 35, 4000/1970; des complexes au chrome: «Chemistry and Industry», 1594/1969, «Tetrahedron Lett.», 2647/1975/; l'oxydation du type sulfure ou sulfoxyde: «J. A. C. S.» 94, 7586:1972/, «Tetrahedron Lett.», 919/1973/, «J. Org. Chem.» 38, 1233:1973/ et «J. A. C. S.» 87 5661/1965/]. Conformément aux présentes expériences le complexe thio-anisole-chloro- s'est montré le plus avantageux, bien qu'on puisse utiliser d'autres agents oxydant, par exemple le réactif de Collins ou des complexes au chrome, mais avec une plus mauvaise sélectivité. L'autre facteur qui limite les conditions d'oxydation est la labilité inhérente de l'hydroxyaldéhyde de formule générale II qu'on prépare.

L'existence du composé intermédiaire de formule générale II qu'on cherche à obtenir est un fait vérifié spectroscopiquement. On a aussi réussi à isoler les composés de formule générale II sur une colonne chromatographique, mais les composés eux-mêmes se sont montrés très labiles bien que leur isolement sous forme de leur dérivé stable (par exemple produit d'addition hydrosulfure) était possible.

Les observations qu'on a faites concordent avec les résultats de E. J. Corey et al. qui ont caractérisé les dérivés de β -hydroxy-aldéhyde de formule générale II comme étant des composés très labiles, mais qu'on ne peut pas séparer par chromatographie conduite à la température ordinaire («Tetrahedron Lett.», 307/1970/). De manière surprenante, on a trouvé que les composés stables de formule générale I dans laquelle R est un atome d'hydrogène sont obtenus avec un excellent rendement lorsqu'on fait réagir les composés intermédiaires de formule générale II obtenus par oxydation immédiatement, sans séparation avec un composé au phosphore nécessaire pour synthèse d'oléfines, ainsi avec le triphényl-n-hexanoyl-méthylène-phosphorane ou avec l'anion dérivé du phosphonate de diméthoxy-2-oxoheptyle.

En acylant le produit brut du mélange réactionnel on peut isoler les produits cristallins de formule générale I (par exemple où R est un groupe para-phényl-benzoyle).

La décomposition des composés de formule générale II n'a pas été observée dans les conditions ci-dessus, ce qui est probablement dû à la formation d'un produit d'addition entre les composés de formule générale III et les complexes thio-anisole-chloro- de la première étape de l'oxydation. L'oxydation ne se poursuit que lorsqu'on ajoute une base par exemple la triéthylamine au mélange réactionnel.

En d'autres termes, les hydroxyaldéhyde instables de formule générale II sont «capturés» immédiatement après leur formation en utilisant des corps réagissant oxo- du type phosphorane ou phosphonate et ainsi ces molécules instables n'existent que pendant un moment très court.

Dans une demande de brevet hongrois no. CI 1488 on a déjà décrit l'utilisation des corps réagissant oxo- du type phosphorane pour conduire une réaction directe dans des mélanges obtenus par l'oxydation de lactone-alcool de formule générale III, protégés en la position 5α par un groupe RO- où R est un groupe acyle, alcoyle ou silyle, R¹ et R² représentent un groupe oxo-. Dans la présente invention, on fait réagir les hydroxyaldéhydes de formule générale II ayant un caractère chimique différent à l'état naissant avec un corps réagissant oxo- du type phosphorane ou phosphonate.

Dans le présent procédé la lactone facilement disponible ou des lactones diol de formule générale III protégées sont utilisées comme matière de départ. On peut faire réagir les compo-

sés de départ avec un corps réagissant qui est un complexe thio-anisole-chloro- à environ -20°C en utilisant le dichlorométhane-acétonitrile ou le dichlorométhane-tétrachlorure de carbone-sulfoxyde de diméthyle comme mélange de solvant aprotique. On peut ajouter la triéthylamine au mélange de préférence à environ -30°C et on ajoute alors immédiatement le triphényl-n-alcanoylméthylène-phosphorane ou l'anion formé à partir du phosphonate de diméthoxy-2-oxo-alcoyle. On peut laisser reposer le mélange pendant une nuit, puis on peut isoler le composé obtenu de formule générale I dans laquelle R est un atome d'hydrogène, R¹ et R² représentent un groupe oxo- ou R¹ représente un groupe alcoxy et R² est un atome d'hydrogène par chromatographie ou bien on peut précipiter les produits secondaires avec l'éther de pétrole après acylation du mélange réactionnel et le produit restant dans la solution est alors recristallisé à partir de l'isopropanol lors de l'évaporation.

Les propriétés physico-chimiques des composés intermédiaires de formule générale I préparés selon la présente invention sont identiques à celles des composés préparés par d'autres procédés. Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1

3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -(3-oxo-trans-1-octène-1-yl)-5 α -hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane

On refroidit 0,825 g (0,0116 moles) de chlore dans 12 ml de tétrachlorure de carbone jusqu'à -30°C puis on ajoute une solution de 1,44 g (0,0116 moles) de thio-anisole dans 10 ml de dichlorométhane sec. On laisse agiter la suspension obtenue (complexe de thio-anisole-chloro-) à -10°C pendant 10 mn, puis on ajoute goutte à goutte 1 g (0,0058 moles) de 3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -hydroxyméthyl-5 α -hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane dissous dans un mélange de 20 ml de sulfoxyde de diméthyle sec et 20 ml de dichlorométhane sec à -30°C . La suspension se dissout lentement. On laisse agiter le mélange réactionnel à $20-21^{\circ}\text{C}$ pendant 5 h. En ajoutant la triéthylamine à un échantillon du mélange réactionnel qui est une partie aliquote et en conduisant une mesure par chromatographie sur couche mince (mélange 3:1 d'acétate d'éthyle:méthanol) on peut contrôler la réaction.

On ajoute goutte à goutte 2,3 g (0,0232 moles) de triéthylamine dans 10 ml de dichlorométhane au mélange réactionnel à -20°C , puis on ajoute immédiatement 3,25 g (0,0087 moles) de triphényl-n-hexanoylméthylène-phosphorane dans 10 ml de chlorure de méthylène. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ordinaire, on laisse agiter à cette température pendant 3 h, puis on laisse reposer pendant une nuit. On lave le mélange réactionnel avec de la saumure, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On obtient 6,0 g d'une huile épaisse qu'on fait passer à travers 60 g de silicagel en utilisant un mélange 2:1 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole comme éluant. On récolte les fractions correspondantes à la valeur $R_f = 0,47$ et on les évapore sous pression réduite. On obtient le composé désiré sous forme d'une huile jaune pâle. On obtient 0,9 g (rendement de 58,3%), ayant une valeur $R_f = 0,47$ (mélange 2:1 d'acétate d'éthyle:éther de pétrole). Spectre IR (film): 3400 (-OH), 1770 (= CO lactone), 1670, 1700 (s-cis s-trans énone), 1630 ($\text{>C}=\text{C}<$), 975 (trans-CH = CH-) cm^{-1} .

Spectre RMN (CDCl_3) = 6,8-6,05 (d + dd, 2H, oléfine)

4,98 (m, 1H, -CHO-), 4,15 (m, 1H, -CHOH).

Exemple 2

3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -
(3-oxo-trans-1-octène-1-yl)-5 α -
hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane

On procède comme dans l'exemple 1, sauf qu'on dissout le composé de formule générale III correspondant dans 15 ml d'acétonitrile au lieu de sulfoxyde de diméthyle. On obtient 1,05 g (rendement de 67,7%).

Les propriétés physico-chimiques du produit obtenu sont identiques à celles du composé désiré de l'exemple 1.

Exemple 3

3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -
(3-oxo-trans-1-octène-1-yl)-
5 α -hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane
(procédé du type phosphonate)

On refroidit 0,825 g (0,0116 moles) de chlore dissous dans 12 ml de tétrachlorure de carbone jusqu'à -30°C, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 1,44 g (0,116 moles) de thio-anisole dans 10 ml de dichlorométhane sec à la même température. On laisse agiter la suspension obtenue à -10°C pendant 10 mn, puis on ajoute 1 g (0,0058 moles) de 3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -hydroxyméthyl-5 α -hydroxy-2H-cyclopenta[a]-furane dans 15 ml d'acétonitrile à -30°C. La suspension devient lentement une solution. On laisse agiter le mélange réactionnel à -20°C pendant 5 h. On contrôle la réaction par mesure par chromatographie sur couche mince après avoir ajouté au mélange de la triéthylamine en utilisant un mélange 2:1 d'acétate d'éthyle et de méthanol. Ensuite, on ajoute 2,3 g (0,0232 moles) de triéthylamine dans 10 ml de dichlorométhane goutte à goutte au mélange à -20°C. On laisse agiter vigoureusement la suspension pendant 5 mn, puis on sépare par filtration le chlorhydrate de triéthylamine précipité. On verse le filtrat sur le sel de sodium de 1,3 g de phosphonate de diméthoxy-2-oxo-heptyle préparé dans du diméthoxyéthane sec (à la suspension de 0,7 g) (0,00585 moles) d'hydrure de sodium (suspension à 20% dans de l'huile de paraffine) dans 15 ml de diméthoxyéthane sec on ajoute 1,3 g (0,00585 moles) de phosphonate de diméthoxy-2-oxoheptyle goutte à goutte en agitant vigoureusement, puis on laisse agiter vigoureusement le mélange pendant 30 mn. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ordinaire, puis on le lave avec de la saumure, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On obtient 4 g d'un produit huileux brun foncé qu'on fait passer à travers 50 g de silicagel et qu'on élue avec un mélange 2:1 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole. On réunit les fractions correspondantes à la valeur R_f = 0,47 et on les évapore sous pression réduite. On obtient 1 g (rendement de 64,5%). Les propriétés physico-chimiques du produit obtenu sont identiques à celles du composé obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 4

3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -
(3-oxo-trans-1-octène-1-yl)-
5 α -hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane
(procédé du type phosphonate)

On procède comme dans l'exemple 3 mais après avoir séparé par filtration le chlorhydrate de triéthylamine, on évapore le filtrat à une température en dessous de 10°C, puis on dissout le résidu obtenu dans 15 ml de diméthoxyéthane ou 10 ml d'acétonitrile et on ajoute au sel de sodium de phosphonate de diméthoxy-2-oxoheptyl préparé comme il est décrit dans l'exemple 3. On obtient 0,84 g (rendement de 55%).

Exemple 5

3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -
(3-oxo-trans-1-octène-1-yl)-
5 α -hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane
(oxydation avec le chromate)

On met en suspension 935 mg (0,0435 moles) d'un complexe de pyridine-chlorochromate dans 15 ml de dichlorométhane sec à 0°C. On dissout 500 mg (0,0029 moles) de 3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -hydroxyméthyl-5 α -hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane dans 15 ml d'acétonitrile et on ajoute la solution à la suspension de pyridine-chlorochromate. Ensuite, on agite vigoureusement le mélange pendant 4 h à 0°C. On sépare par filtration le précipité foncé sur un filtre de verre G-3, et on ajoute au filtrat 1,62 g (0,0043 moles) de triphényl-n-hexanoilméthylène-phosphorane dissous dans 5 ml de chlorure de méthylène. On laisse agiter le mélange réactionnel pendant 3 h à la température ordinaire puis on le laisse reposer une nuit. Ensuite, on lave le mélange réactionnel avec 2 x 30 ml d'acide chlorhydrique, 30 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5% et de la saumure, on sèche la couche organique sur du sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On obtient 1,8 g. On fait passer le produit brut à travers 50 g de silicagel et on élue avec un mélange 2:1 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole. On réunit les fractions correspondantes à la valeur R_f = 0,47 et on les évapore sous pression réduite. On obtient le composé désiré sous forme d'une huile jaune. On obtient 0,25 g (rendement de 33%).

Les propriétés physico-chimiques du produit obtenu sont identiques à celles du composé obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 6

3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -(3-
oxo-trans-1-octène-1-yl)-5 α -(4-phényl-
benzoyloxy)-2H-cyclopenta[b]furane

On dissout 300 mg (0,0013 moles) de 3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -(3-oxo-trans-1-octène-1-yl)-5 α -hydroxy-2H-cyclopenta[b]furane et 270 mg (0,00124 moles) de chlorure de 4-phénylbenzoyle dans 2,5 ml de pyridine sèche et on chauffe le mélange jusqu'à 60°C et on le laisse agiter à cette température pendant 30 mn. En versant un échantillon qui est une partie aliquote sur une petite quantité d'acide chlorhydrique N, puis en analysant le produit obtenu par chromatographie sur couche mince (mélange 2:1 d'acétate d'éthyle:éther de pétrole) on peut contrôler la réaction. On chasse la pyridine par distillation sous pression réduite, on reprend le résidu dans 30 ml de chlorure de méthylène, ensuite on lave la solution de chlorure de méthylène avec 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N et 20 ml d'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On recristallise le résidu à partir de 5 ml d'un mélange d'isopropanol-éther de pétrole.

Le composé désiré est un composé cristallin blanc. On obtient 450 mg (rendement de 89%). Il fond à 81-82°C, a une valeur R_f = 0,85 (mélange 2:1 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole). Le spectre IR (film): 1770 (= CO lactone), 1710 (-CO-ester), 1675 (= CO énone), 1630 ($\text{>C}=\text{C}<$ énone), 975 (trans-CH = CH-), 730 et 700 (noyau aromatique), cm⁻¹.

Spectre RMN (CDCl₃) δ = 7,2-8,2 (compl. 9H, aromatique),

6,1-6,9 (d + dd, 2H, oléfine), 5,38 (q, 1H, -CHOCO-ester),
5,1 (m, 1H, -CHOCO-lactone), 0,9 (t, 3H, -CH₃).

Exemple 7

3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -(3-oxo-trans-1-octène-1-yl)-5 α -(4-phénylbenzoyloxy)-2H-cyclopentane[b]furane
(acylation directe)

On procède comme il est décrit dans les exemples 1, 2, 3, 4 et 5 mais au lieu d'utiliser la chromatographie on applique la méthode suivante: On dissout 1 partie en poids du produit brut dans 5 parties en poids de pyridine et on traite la solution avec une quantité équivalente de chlorure de 4-phénylbenzoyl pendant 30 mn à 60°C. On chasse la pyridine par distillation sous pression réduite, on reprend le résidu dans 30 ml de

chlorure de méthylène, ensuite on lave la solution de chlorure de méthylène avec 20 ml de solution d'acide chlorhydrique 1 N et 20 ml d'eau, puis on la sèche sur du sulfate de sodium et on chasse le chlorure de méthylène par distillation. On reprend le résidu dans 15 ml d'acétate d'éthyle et on précipite les impuretés polaires avec 15 ml d'éther de pétrole. On évapore la solution d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle, on cristallise le résidu à partir de 15 ml d'isopropanol-éther de pétrole. Le composé désiré est un composé cristallin blanc. Les propriétés physico-chimiques du produit obtenu sont identiques à celles du composé obtenu dans l'exemple 6.