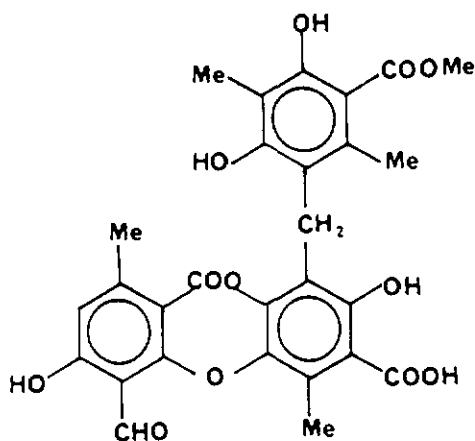


UNIVERSITE DE NEUCHATEL
FACULTE DES SCIENCES

ETUDE DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DE
PSEUDEVERNIA FURFURACEA (L.) Ach.
SYNTHESE D'UN DEPSIDE ET D'UNE
DEPSIDONE

THESE PRESENTEE A LA FACULTE DES SCIENCES PAR
JAN GUNZINGER
INGENIEUR CHIMISTE DIPLOME DE L'UNIVERSITE DE
NEUCHATEL POUR L'OBTENTION DU GRADE DE
DOCTEUR ES SCIENCES



INSTITUT DE CHIMIE
DE L'UNIVERSITE DE
NEUCHATEL

JANVIER 1985

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

*Etude et composition chimique de Pseudevernia
furfuracea (L.) Ach. Synthèse d'un depside
et d'une depsidone*

de Monsieur Jan Gunzinger

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES


La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport des membres du jury,

Messieurs R. Tabacchi, A. Jacot-Guillarmod,
R. Garnero (Grasse) et S. Hünebeck (Halle)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 25 février 1985

Le doyen:


H. Beck

Remerciements

Le présent travail a été effectué de Novembre 1980 à Décembre 1984 dans les laboratoires de Chimie Organique Analytique de l'Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, sous la direction de Monsieur le Professeur Raffaele Tabacchi auquel j'exprime ma profonde gratitude pour l'intérêt, les précieux conseils et l'encouragement constant qu'il a consacré à mon travail.

Je remercie également les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail.

- MM. A. Jacot-Guillarmod, J. Garnero et S. Hüneck.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

- Ma femme Myriam et nos enfants Nils et Finn qui m'ont encouragé pendant ce travail.
- Mes collègues assistants, en particuliers Messieurs, S. Claude, J. Capéros, J.-M. Renaud, G. Tsoupras, P. Allemand, A. Anwander, C. Pulgarin, F. Brunner et E. Vanoli.
- Messieurs C. Beck, M. Ferigo et O. Tinembart qui lors de leurs travaux de diplôme dans le cadre de la synthèse m'ont bien aidé.
- Messieurs J. Di Ciano, M.-O. Perrotti et O. Froidevaux qui ont effectué une partie de leurs stages de laborant dans mon laboratoire.
- Monsieur J. Garnero et la maison Robertet pour la fourniture des extraits.
- L'état de Neuchâtel pour m'avoir confié un poste d'assistant.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1	INTRODUCTION	
1.1	AVANT-PROPOS	1
1.2	LES LICNENS	2
1.3	DEPSIDES	4
1.3.1	Para-depsides	4
1.3.2	Tridepsides	5
1.3.3	Meta-depsides	5
1.4	DEPSIDONES	6
CHAPITRE 2	RECHERCHE ENTREPRISE	
2.1	COMPOSES CHIMIQUES CONNUS DANS PSEUDEVERNIA "FURFURACEA"	8
2.2	MATERIEL DE DEPART	17
2.3	EXTRACTION	17
2.4	TRAITEMENT DES EXTRAITS	17
2.5	SEPARATION	18
CHAPITRE 3	ISOLEMENT DES COMPOSES	
3.1	SEPARATION DE L'EXTRAIT HEXANE/AcOEt	19
3.2	SEPARATION DES ACIDES FAIBLES DE L'EXTRAIT 3	21
3.3	ANALYSES DES AUTRES FRACTIONS	22
CHAPITRE 4	IDENTIFICATION DES COMPOSES ISOLES	
4.1	IDENTIFICATION DE P1	23
4.2	IDENTIFICATION DE P2	25
4.3	IDENTIFICATION DE A1	26
4.4	IDENTIFICATION DE B1	28
4.5	IDENTIFICATION DE B2	30
4.6	IDENTIFICATION DE C2	32
4.7	IDENTIFICATION DE C3	34
4.8	IDENTIFICATION DE D1	36
4.9	IDENTIFICATION OE D2	40
4.10	IDENTIFICATION DE D3	42
4.11	IDENTIFICATION DE E1	44
4.12	IDENTIFICATION DE E2	46
4.13	IDENTIFICATION DE F1	48
4.14	IDENTIFICATION DE F2	50
4.15	IDENTIFICATION DE I	53
CHAPITRE 5	METNOOLOGIE DE LA SYNTHESE	
5.1	INTRODUCTION	66
5.2	PROTECTION ET REGENERATION DES FONCTIONS	

	PHENOLIQUES.	66
5.3	PROTECTION ET REGENERATION DES ACIDES ET DES ESTERS BENZOIQUES	71
5.4	OXYDATION DES ALDEHYDES	75
5.4.1	Conversion en acide	75
5.4.2	Conversion en phénols par oxydation de Baeyer-Viliger	78
5.5	FORMYLATION	79
5.5.1	Méthode de Gattermann modifié	79
5.5.2	$\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3/\text{TiCl}_4$ ou SnCl_4	82
5.5.3	Réaction de Vilsmeier-Haack, POCl_3/DMF	84
5.5.4	Réaction de Duff	86
5.6	SYNTHESE DES DESPISIDES	88
5.7	SYNTHESE DES DEPSIDONES	89
5.7.1	Synthèse de la diploïcine.	89

CHAPITRE 6 SYNTHESE DE L'ACIDE PRUNASTRIQUE

6.1	SYNTHESE du formyl-3 dihydroxy-2,4 méthyl-6 benzoate de méthyle.	103
6.2	SYNTHESE du formyl-3 diisopropoxy-2,4 méthyl-6 benzoate de méthyle.	103
6.3	SYNTHESE de l'hydroxy-3 diisopropoxy-2,4 méthyl-6 benzoate de méthyle.	104
6.4	SYNTHESE du diisopropoxy-2,4 méthoxy-3 méthyl-6 benzoate de méthyle.	105
6.5	SYNTHESE du dihydroxy-2,4 méthoxy-3 méthyl-6 benzoate de méthyle.	105
6.6	SYNTHESE du formyl-3 dihydroxy-4,6 méthoxy-5 méthyl-2 benzoate de méthyle	106
6.7	SYNTHESE du formyl-3 diisopropoxy-4,6 méthoxy-5 méthyl-2 benzoate de méthyle	106
6.8	SYNTHESE de l'acide méthoxycarbonyl-3 diisopropoxy-4,6 méthoxy-5 méthyl-2 benzoïque.	107
6.9	SYNTHESE de l'acide diisopropoxy-4,6 méthoxy-5 méthyl-2 isophtalique.	108
6.10	SYNTHESE de l'acide dihydroxy-4,6 méthoxy-5 méthyl-2 isophtalique.	108
6.11	SYNTHESE du dihydroxy-4,6 méthoxy-5 méthyl-2 isophtalate de benzyle	109
6.12	SYNTHESE du dibenzylester de l'acide prunastrique.	110

6.13	SYNTHESE de l'acide prunastrique	111
------	--	-----

CHAPITRE 7 SYNTHESE DU DERIVE DE L'ACIOE PURPURIQUE

7.1	SYNTHESE du diméthoxy-3,5 toluène	122
7.2	SYNTHESE du bromo-4 diméthoxy-3,5 toluène.	122
7.3	SYNTHESE du bromo-4 dihydroxy-3,5 toluène.	123
7.4	SYNTHESE du bromo-4 dibenzyloxy-3,5 toluène.	123
7.5	SYNTHESE du formyl-5 dihydroxy-2,4 diméthyl-2,5 benzoate de méthyle	124
7.6	SYNTHESE du dibenzyloxy-2,4 formyl-3 diméthyl-3,6 benzoate de méthyle.	124
7.7	SYNTHESE de l'acide dibenzyloxy-2,4 diméthyl-3,6 benzoïque.	125
7.8	SYNTHESE du (dibenzyloxy-2,4 formyl-3 diméthyl-3,6 phenyl) diméthyl-4,4 oxazoline-2	125
7.9	SYNTHESE du (diméthyl-4,4 oxazoline)-3 [°] tétrabenzyloxy-2,4 [°] ,6,6 [°] triméthyl-2 [°] ,4,5 [°] diphénylméthane	126
7.10	SYNTHESE du (diméthyl-4,4 oxazoline)-3 [°] tétrahydroxy-2,4 [°] ,6,6 [°] triméthyl-2 [°] ,4,5 [°] diphénylméthane.	128
7.11	SYNTHESE du tétrabenzyloxy-2,4 [°] ,6,6 [°] méthoxy- carbonyl-3 [°] triméthyl-2 [°] ,4,5 [°] diphénylméthane	128
7.12	SYNTHESE du tétrahydroxy-2,4 [°] ,6,6 [°] méthoxy- carbonyl-3 [°] triméthyl-2 [°] ,4,5 [°] diphénylméthane	130
7.13	SYNTHESE du tétrahydroxy-2,4 [°] ,6,6 [°] formyl-3 méthoxycarbonyl-3 [°] triméthyl-2 [°] ,4,5 [°] diphénylméthane.	130
7.14	SYNTHESE du tétrabenzyloxy-2,4 [°] ,6,6 [°] formyl-3 méthoxycarbonyl-3 [°] triméthyl-2 [°] ,4,5 [°] diphénylméthane.	131
7.15	SYNTHESE du tétrabenzyloxy-2,4 [°] ,6,6 [°] carboxy-3 méthoxycarbonyl-3 [°] triméthyl-2 [°] ,4,5 [°] diphénylméthane.	131
7.16	SYNTHESE du tétrabenzyloxy-2,4 [°] ,6,6 [°] diméthoxy- carbonyl-3,3 [°] triméthyl-2 [°] ,4,5 [°] diphénylméthane	132

7.17	SYNTHESE du tétrahydroxy-2,4',6,6' diméthoxy-carbonyl-3,3' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane .	132
7.18	SYNTHESE du tétrahydroxy-2,4',6,6' formyl-5 diméthoxycarbonyl-3,3' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	133
7.19	SYNTHESE du tétrabenzoyloxy-2,4',6,6' formyl-5 diméthoxycarbonyl-3,3' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	134
7.20	SYNTHESE du tétrabenzoyloxy-2,4',6,6' carboxy-5 diméthoxycarbonyl-3,3' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	134
7.21	SYNTHESE du (dihydroxy-2,4 diméthyl-3,6 benzoyl)-5 tétrahydroxy-2,4',6,6' diméthoxycarbonyl-3,3' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	135
7.22	SYNTHESE du diméthoxy-4,6 formyl-3 benzoate de méthyle.	136
7.23	SYNTHESE du dibenzoyloxy-2,6 méthoxycarbonyl-3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5' diphénylméthanol	137
7.24	SYNTHESE du dihydroxy-2,6 méthoxycarbonyl-3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	138
7.25	SYNTHESE du dihydroxy-2,6 formyl-3 méthoxy-carbonyl-3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	139
7.26	SYNTHESE du dibenzoyloxy-2,6 formyl-3 méthoxy-carbonyl-3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	139
7.27	SYNTHESE du dibenzoyloxy-2,6 carboxy-3 méthoxy-carbonyl-3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	140
7.28	SYNTHESE du dibenzoyloxy-2,6 diméthoxycarbonyl-3,3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	141
7.29	SYNTHESE du dihydroxy-2,6 diméthoxycarbonyl-3,3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	141
7.30	SYNTHESE du dihydroxy-2,6 formyl-5 diméthoxy-carbonyl-3,3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	142
7.31	SYNTHESE du dibenzoyloxy-2,6 formyl-5 diméthoxy-carbonyl-3,3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane.	142

7.32	SYNTHESE du dibenzyloxy-2,6 carboxy-5 diméthoxy-carbonyl-3,3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2'',4,5' diphénylméthane.	143
7.33	SYNTHESE du (dihydroxy-2,4 diméthyl-3,6 benzoyl)-5 dihydroxy-2,6 diméthoxycarbonyl-3,3' diméthoxy-4'',5' triméthyl-2'',4,5' diphénylméthane	144
7.34	SYNTHESE du (méthoxycarbonyl-3 diméthoxy-4,6 diméthyl-2,5 benzyl)-3' dihydroxy-4'',6 méthoxycarbonyl-5' triméthyl-4,6'',7 spiro{benzofuran-2,3[H],1' cyclohexadiène-3'',5''}dione-2'',3	146
7.35	SYNTHESE du (méthoxycarbonyl-3 diméthoxy-4,5 diméthyl-2,5 benzyl)-9 dihydroxy-3,8 triméthyl-1,4,6 oxo-11 dibenzo[b,e][1,4]dioxepine-11H carboxylate-7 de méthyle	147
7.36	SYNTHESE du (méthoxycarbonyl-3 diméthoxy-4,6 diméthyl-2,5 benzyl)-9 diméthoxy-3,8 triméthyl-1,4,6 oxo-11 dibenzo[b,e][1,4]dioxepine-11H carboxylate-7 de méthyle	149

CHAPITRE 8 RESUME ET CONCLUSIONS

CHAPITRE 9 PARTIE EXPERIMENTALE

9.1	TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	153
9.1.1	Chromatographie sur couches minces (CCM)	153
9.2	CHROMATOGRAPHIE SUR COLONNE	154
9.2.1	Acides faibles	154
9.2.2	Extrait hexane/AcOEt et synthèses	154
9.3	PURIFICATION DES REACTIFS ET DES SOLVANTS UTILISES LORS DES SYNTHESES.	155
9.4	TECHNIQUES ANALYTIQUES	156
9.4.1	Spectroscopie UV	156
9.4.2	Spectroscopie IR	156
9.4.3	Résonance magnétique nucléaire	156
9.4.4	Spectrographie de masse	157
9.5	HYDROLYSES	157
9.5.1	Basique	157
9.5.2	Acide	157
9.6	METHYLATION	158
	BIBLIOGRAPHIE.	159

Remarque préliminaire.

La numérotation des composés décrits dans ce travail est différente pour la partie analytique (Chap. 1-4) pour la partie théorique (Chap. 5) et pour la synthèse (Chap. 6-7).

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 AVANT-PROPOS

Le lichen, *Pseudevernia furfuracea* (L) Ach., dont nous allons étudier la composition chimique est très répandu dans nos forêts. Il est généralement fixé sur les conifères, essentiellement le pin. Le matériel végétal que nous avons analysé a été recueilli dans le massif-central (France) sur *Pinus Sylvestris*.

Du point de vue botanique il s'agit d'un ascomycète lichénisé à thalle fruticuleux appartenant au genre *Pseudevernia*.

1.2 LES LICHENS

Les lichens sont le résultat de l'association d'une algue et d'un champignon vivant en symbiose, chacun profitant de l'autre par échange de substances de croissance. L'algue, capable de photosynthèse, procure au champignon des substances carbonées nutritives tandis que le champignon, constituant essentiel de la morphologie du lichen, fournit entre autres à l'algue, l'humidité nécessaire à son développement. Cette association se traduit par des caractères particuliers au point de vue structural et physiologique.

Les lichens sont répandus sur toute la terre. Ils représentent la dernière végétation qu'on rencontre vers les pôles et en altitude, à la limite des neiges et des glaces permanentes. Ils colonisent tous les substrats possibles: substrats secs ou mouillés, terre, écorces, bois, feuilles, rochers, vieux murs, etc.

Les composés chimiques contenus dans les cellules et dans les parois sont sensiblement les mêmes que ceux trouvés dans les algues et les champignons libres.

Cependant l'originalité des lichens réside dans la production et l'excrétion à l'extérieur des hyphes de nombreux corps chimiques, la plupart originaux, insolubles dans l'eau, nommés improprement "acides licheniques". On en connaît environ deux cents et leur nombre s'accroît toujours.

Quelques-unes de ces substances appartiennent à la série aliphatique et alicyclique : acides gras, lactones, triterpènes, stérols.

Les plus abondants sont des composés aromatiques: depsides, depsidones, depsones, dérivés de l'acide pulvinique, quinones, xanthones et dibenzofuranes.

Ces substances sont utilisées en taxonomie. Elles devraient permettre une meilleure classification des lichens, car dans l'ensemble la constitution chimique d'une espèce est constante ou varie très peu.

Les produits glucidiques des membranes hydrolysées, donnent des sucres fermentescibles. Certaines espèces fournissent des teintures de haute qualité. Leur emploi est cependant en régression par suite de la concurrence des colorants synthétiques.

Les propriétés antibiotiques de l'acide usnique sont connues depuis longtemps. Ce composé présent dans de nombreux lichens, figure dans la pharmacopée de plusieurs pays. Quelques espèces dont la "mousse de chène" (*Evernia Prunastri*), et la "mousse d'arbre" constituée essentiellement de *Pseudevernia furfuracea*, sont largement toujours utilisées en parfumerie.

Plusieurs espèces de lichens sont comestibles. Des Cladonia notamment constituent dans le grand Nord, la nourriture d'hiver des rennes. D'autres peuvent fournir un appoint à l'alimentation humaine.

On connaît actuellement près de vingt mille espèces de lichens, et ce nombre s'accroît chaque année. La classification est difficile dans la mesure où il existe souvent des différences morphologiques insignifiantes et variables entre les espèces et la différence apparaît souvent au niveau des constituants. L'analyse de la composition chimique des lichens permet ainsi leur classification chimiotaxonomique. En menant cette recherche de manière approfondie, une très grande variété de substances ont été isolées.

Les ouvrages de Shibata [1], Culberson [2][3] et la récente revue d'Elix et coll. [4] donnent un aperçu assez complet des espèces étudiées du point de vue de la composition chimique.

Les principaux composés identifiés dans les lichens se répartissent dans les classes suivantes.

SUBSTANCES LICHENIQUES [4][5]

1. acides γ -lactoniques
2. acides gras
3. ditèrpenes
4. triterpènes
5. stéroïdes
6. caroténoïdes
7. sucres
8. dérivés monoaryliques de l'orcinol et du g-orcinol
9. depsides
10. depsidones
11. depsones
12. dérivés de chromanones et xanthones
13. quinones
14. dibenzofurane et dérivés

15. acide pulvinaire et dérivés
16. composés azotés
17. composés soufrés
18. acides aminés, vitamines et enzymes.

Notons que pour la chimiotaxonomie, les biologistes utilisent uniquement la distribution des depsides, depsidones et depsones, dans les différentes espèces de lichens.

1.3 DEPSIDES

Les depsides sont des substances polyaromatiques formées par estérification de deux ou plusieurs molécules d'acides phénolcarboxyliques (unité S) avec l'hydroxyle d'une molécule phénolique (unité A).

Du point de vue de la biogénèse, ces unités sont des métabolites secondaires de la voie acétate-polymalonate.

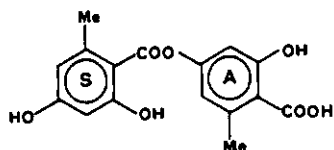
Ils sont des dérivés de l'orcinoïl ou du β -orcinoïl. Généralement l'estérification a lieu entre unités de même type. Cependant quelques exceptions existent, l'estérification ayant lieu entre une unité orcinoïl et une unité β -orcinoïl[3][4][6].

L'estérification peut conduire à trois types de composés.

1.3.1 Para-depsides

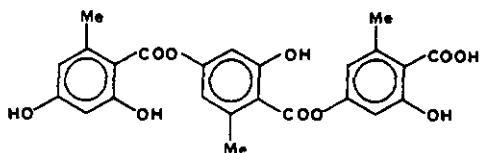
L'estérification a lieu entre une unité S et l'hydroxyle d'une unité A en para de la fonction carboxylique, nous obtenons des para-depsides. (Schéma 1)

(schéma 1)



1.3.2 Tridepsides

Une seconde estérification d'un depside conduit à un tridepside. (Schéma 2)

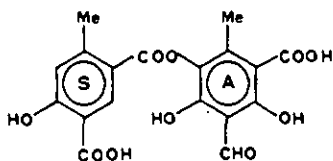


(schéma 2)

1.3.3 Meta-depsides

Si l'unité A ne possède pas de fonction hydroxyle en meta de l'acide carboxylique, une attaque oxydative du radical carboxylate de l'unité S est possible à ce niveau. (Schéma 3)

(Schéma 3)



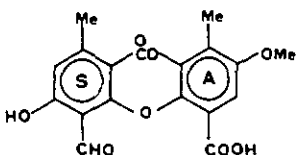
Les différentes voies de biosynthèse des unités A et S, sont expliquées dans l'ouvrage de C. Culberson [2].

La structure des différents depsides est déterminée à partir des études spectroscopiques ($^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, IR, SM, UV) ainsi que par des réactions chimiques de dérivatisations (méthylations, acétylations).

L'hydrolyse basique ou acide est particulièrement utile, car elle permet l'identification des unités S et A.

1.4 DEPSIDONES

La cyclisation oxydative d'un depside, joignant la position 2 du cycle A avec la position 5' du cycle S, serait à l'origine de la formation des depsidones. (Schéma 4)

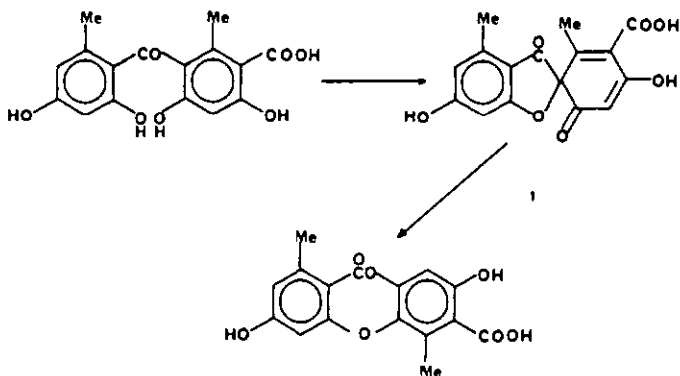


(Schéma 4)

Cette réaction conduit à la formation du pont éther entre les deux cycles.

Certains auteurs [7] suspectèrent la généralisation et l'efficacité de la cyclisation à 7 membres et proposèrent une fermeture à 5 membres à partir de dihydroxy-2,4' benzophénones substituées.

Cette voie a été étudiée par Sargent [8] et appliquée à la synthèse de plusieurs depsidones. (Schéma 5)



(Schéma 5)

Le réarrangement de la grisadiènedione (1) peut avoir lieu à la surface d'un enzyme.

Les précurseurs des depsidones, benzophénones et grisadiènediones, ont été isolés en très petit nombre. La courte durée de vie, du point de vue de la biosynthèse de ces intermédiaires est attribuée à leur grande réactivité.

CHAPITRE 2

RECHERCHE ENTREPRISE

Notre travail est consacré à l'étude de la composition chimique de *Pseudevernia furfuracea* (L) Ach. Plusieurs travaux ont déjà été effectués sur ce même lichen. Les divers auteurs se sont cependant limités à étudier de faibles quantités de lichen, d'origines géographiques diverses.

Notre travail a consisté à séparer et à identifier surtout les composés moins abondant obtenus après extraction du lichen.

Nous avons étudié principalement la fraction contenant les depsides et les depsidones. Afin de confirmer la structure d'un depside et d'une depsidone, nous en avons effectué la synthèse.

2.1 COMPOSES CHIMIQUES CONNUS

DANS PSEUDEVERNIA "FURFURACEA"

Les différents travaux ainsi que la liste des composés chimiques connus est donné dans les ouvrages de C. Culberson [2][3] et Y. Asahina [1].

Nous en citons ci-dessous les principaux.

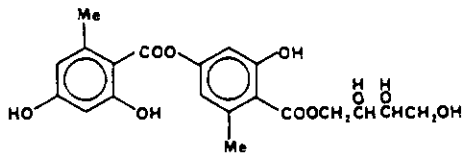
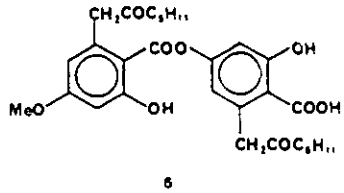
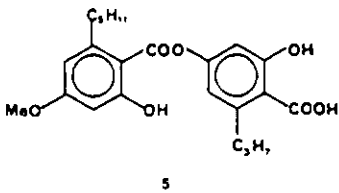
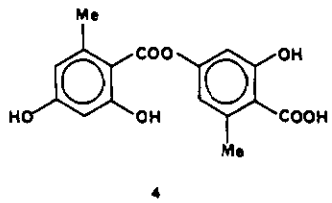
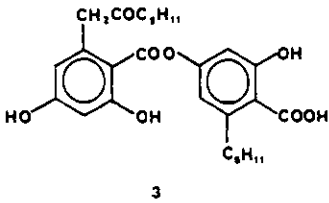
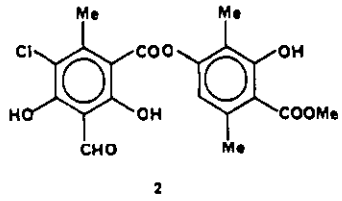
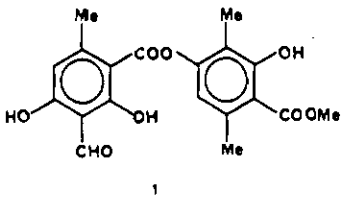
DEPSIDES (Schéma 6A)

1. Atranorine
2. Chloratranorine
3. Acide olivétorique
4. Acide lécanorique
5. Acide imbricarique
6. Acide mycrophyllinique
7. Erythrine

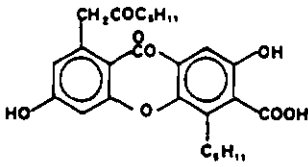
DEPSIDONES (Schéma 6B)

1. Acide physodique
2. Acide fumarprotocétrarique
3. Acide physodalique
4. Acide hydroxyphysodique
5. Acide méthyl-2-O'-physodique
6. Acide aléctoronique

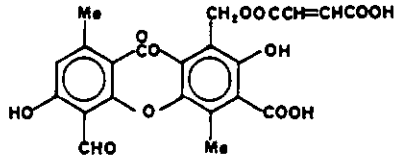
(Schéma 6A)



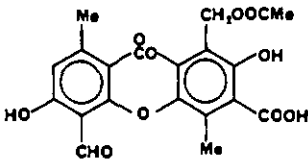
(Schéma 6 B)



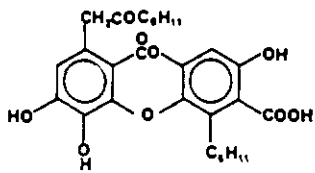
1



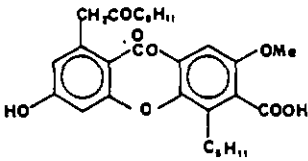
2



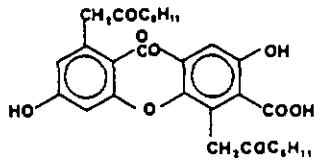
3



4



5

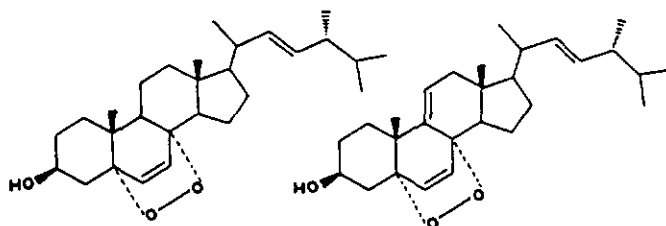


6

Wojciechowski [9] a mis en évidence une série de 12 stérols, apparentés au cholestérol, ainsi que l'ergostérol et le stigmastérol.

L'étude détaillée de la composition en stéroïde a été reprise dans nos laboratoires par G. Tsoupras qui a identifié 36 composés de la famille des stérols et des triterpènes. (Schéma 6C)

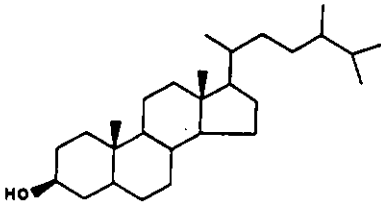
(Schéma 6C)



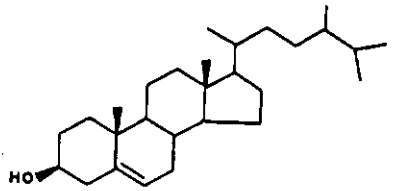
PEROXYDE D'ERGOSTÉROL

PEROXYDE DE 9 (11) DEHYDROERGOSTÉROL

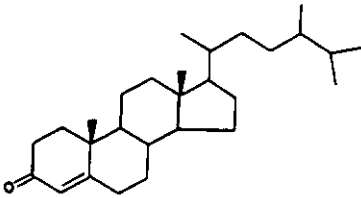
(Schéma 6C suite)



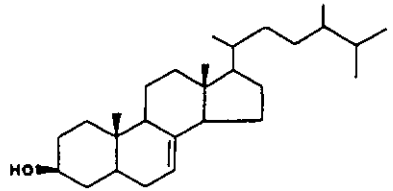
ERGOSTAN-3 β -OL



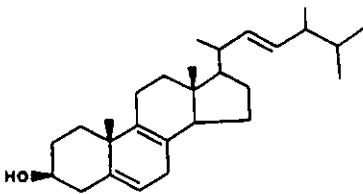
ERGOST-5-EN-3 β -OL



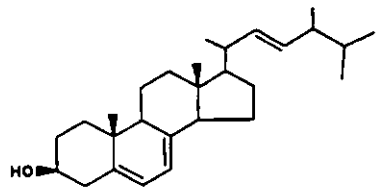
ERGOST-4-EN-3-ONE



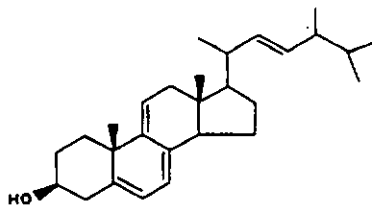
ERGOST-7-EN-3 β -OL



ERGOST-5,8,22-TRIEN-3 β -OL

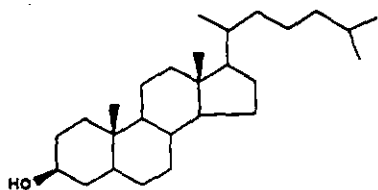


ERGOST-5,7,22-TRIEN-3 β -OL

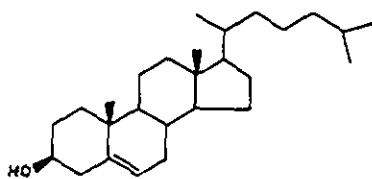


ERGOST-5,7,9,22-TETRAEN-3 β -OL

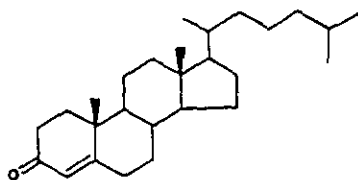
(Schéma 6C suite)



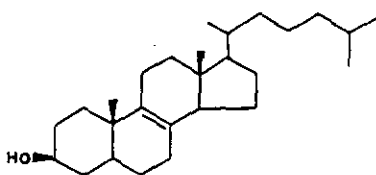
CHOLESTAN-3β-OL



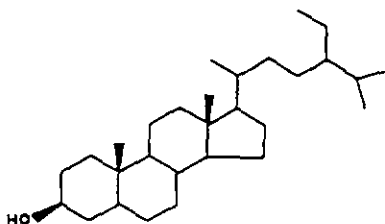
CHOLEST-5-EN-3β-OL



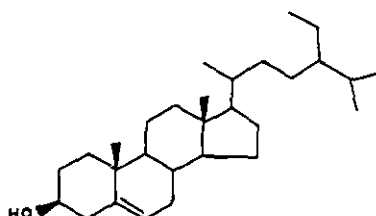
CHOLEST-4-EN-3-ONE



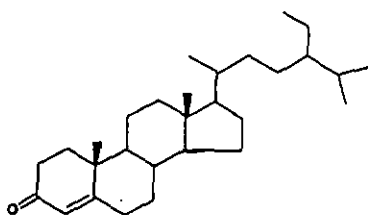
CHOLEST-8-EN-3β-OL



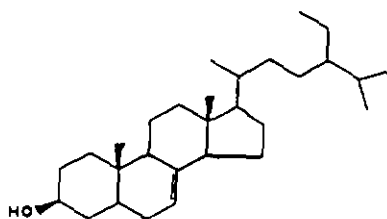
STIGMASTAN-3β-OL



STIGMAST-5-EN-3β-OL

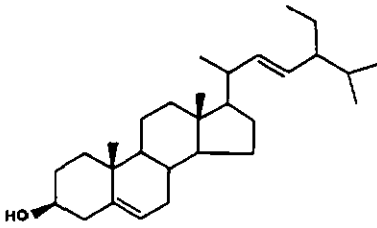


STIGMAST-4-EN-3-ONE

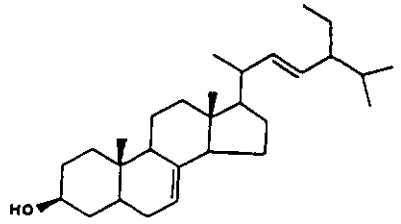


STIGMAST-7-EN-3β-OL

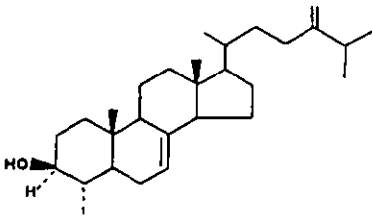
(Schéma 6C suite)



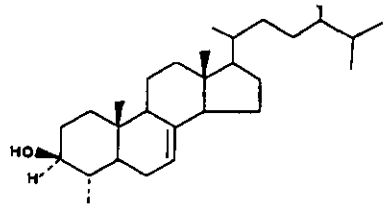
STIGMAST-5,22-DIEN-3β-OL



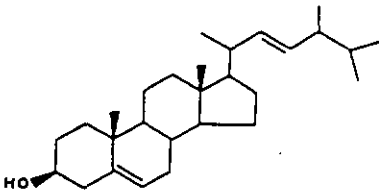
STIGMAST-7,22-DIEN-3β-OL



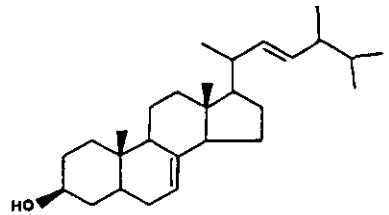
4α-METHYL-ERGOST-7,24(28)-DIEN-3β-OL



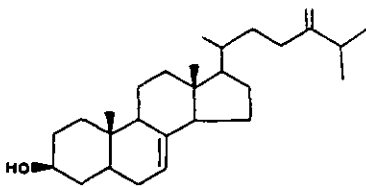
4α-METHYL-ERGOST-7-EN-3β-OL



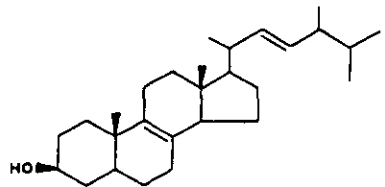
ERGOST-5,22-DIEN-3β-OL



ERGOST-7,22-DIEN-3β-OL

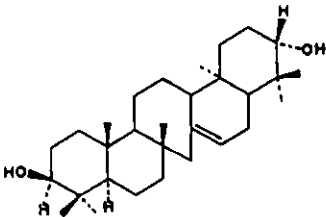


ERGOST-7,24(28)-DIEN-3β-OL

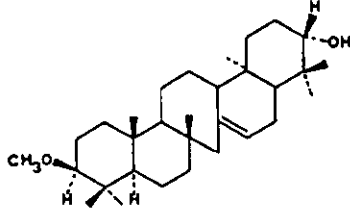


ERGOST-8,22-DIEN-3β-OL

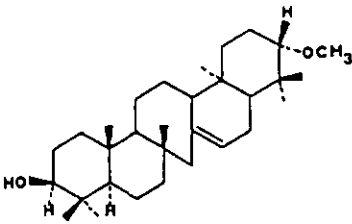
(Schéma 6C suite)



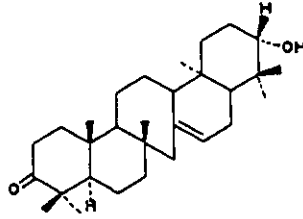
36, 21α-DIHYDROXY-Δ¹⁴-SERRATENE



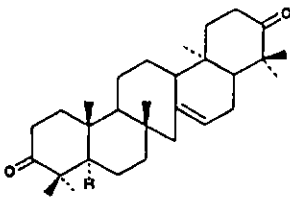
36-METHOXY-21α-HYDROXY-Δ¹⁴-SERRATENE



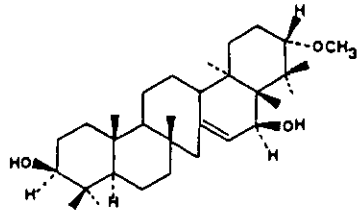
3β-HYDROXY-21α-METHOXY-Δ¹⁴-SERRATENE



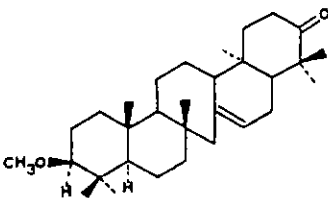
3-KETO-21α-HYDROXY-Δ¹⁴-SERRATENE



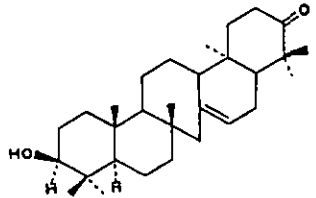
3, 21-DIKETO-Δ¹⁴-SERRATENE



3β, 16β-DIHYDROXY-21α-METHOXY-Δ¹⁴-SERRATENE



3β-METHOXY-21-KETO-Δ¹⁴-SERRATENE



3β-HYDROXY-21-KETO-Δ¹⁴-SERRATENE

2.2 MATERIEL OE DEPART

Afin de disposer de quantités suffisantes pour une analyse approfondie des composés mineurs, le matériel végétal a été extrait à grande échelle.

L'extraction du lichen a été réalisée par la maison Robertet, à Grasse (France).

2.3 EXTRACTION

Le lichen (2,4 kg) préalablement trié et débarrassé des morceaux d'écorces, bois, brindilles, ainsi que de ses impuretés les plus courantes (*Hypogymnia physodes*, *Usnea* sp, *Alectoria* sp, *Parmelia sulcata*), a été placé dans un extracteur pilote en acier inoxydable. L'extraction se fait par macération successive durant 6 heures à la température de 40 C, dans quatre solvants de polarité croissante, suivant le schéma suivant:

	Extrait	Insoluble
1. Hexane	13g	28.9g
2. Hexane/acétate d'éthyle 5/5	228g	29.0g
3. Trichloro-1,1,1 éthane	70g	
4. Ethanol	73g	

Pour chaque macération, 50 litres de solvant sont introduits dans l'extracteur durant 3 heures, puis l'opération est faite une seconde fois. Les 100 litres de solvant sont concentrés afin d'obtenir les extraits. Nous avons étudié l'extrait 2 et les acides faibles de l'extrait 3.

2.4 TRAITEMENT DES EXTRAITS

L'extrait est mélangé avec de l'éther et laissée une nuit au réfrigérateur. Après filtration des composés insolubles, le filtrat est concentré, pour l'extrait 2 à sec, et dans le cas de l'extrait 3 nous extrayons les acides faibles avec NaOH 10% après élimination des acides forts par NaHCO_3 10%.

2.5 SEPARATION

Les acides faibles de l'extrait 3 sont séparés de manière classique par chromatographie sur colonne de silice.

Nous avons principalement utilisé les éluants suivants:

Toluène/dioxane/acide acétique: 180/45/5

Ligroïne/acétate d'éthyle: en proportion variable.

Par contre pour l'extrait 2 nous avons eu recours à la chromatographie flash, développée par Smith [10]. Cette technique se différencie de la précédente par l'utilisation de silice ayant une granulométrie plus fine, une pression de 1 à 2 atm et des débits d'éluants de 8 à 20ml/min.

Cette méthode permet une séparation plus rapide à condition que les substances à isoler soient bien différenciées par CCM.

CHAPITRE 3

ISOLEMENT DES COMPOSES

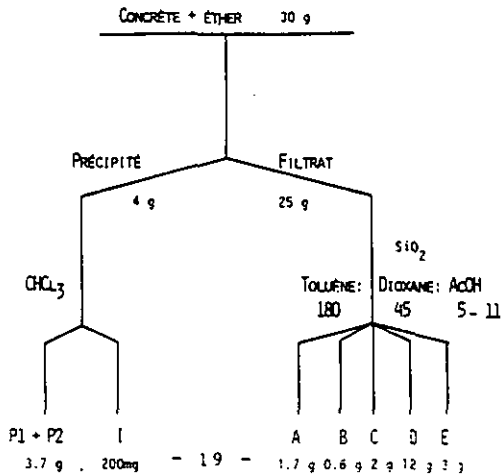
3.1 SEPARATION DE L'EXTRAIT

HEXANE/AcOEt

Le traitement de l'extrait avec l'éther a fourni le précipité (P) et les composés solubles (S).

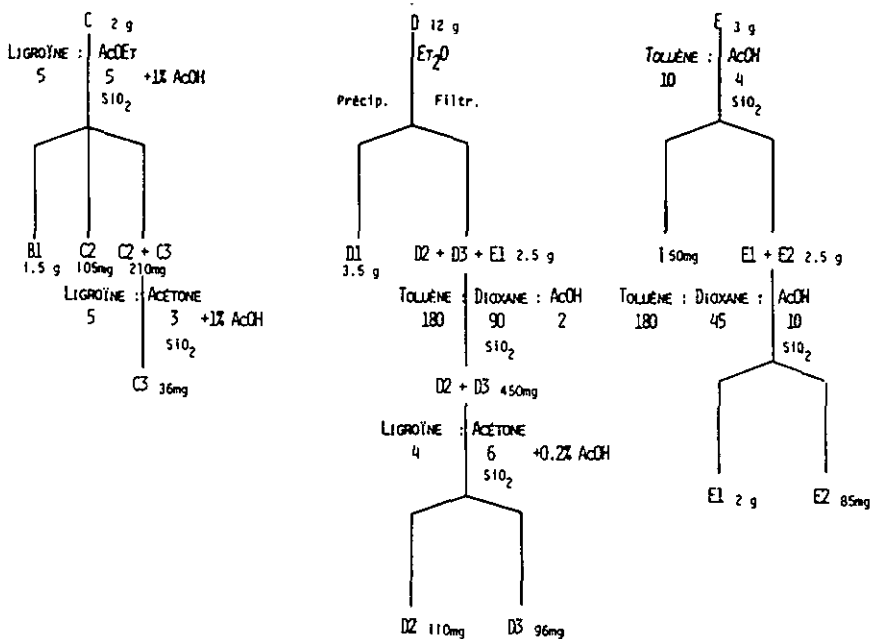
Le solide obtenu (P) est traité au chloroforme à chaud. Par filtration nous récupérons un composé que nous nommons I. Le filtrat est évaporé et séparé par chromatographie flash (Acétone/Chloroforme:1/1). Ceci nous permet d'isoler P1 et P2.

La fraction (S) est séparée par chromatographie flash (toluène, dioxane, AcOH: 180/45/5). Nous obtenons de cette manière 5 fractions: A, B, C, D, E. (schéma 7)



A et B renferment des produits purs A1 et B1. Les fractions C,D,E, sont purifiées par passage successif sur colonne de silicagel selon le protocole suivant. (schéma 8)

(schéma 8)



A partir de l'extrait hexane/AcOEt, nous avons ainsi isolés les composés, P1,P2,A1,B1,C2,C3,D1,D2,D3,E1,E2 et I, dont l'identification est exposée dans le chapitre 4.

3.2 SEPARATION DES ACIDES FAIBLES

DE L'EXTRAIT 3

Après extraction des acides forts avec NaHCO_3 10%, nous isolons les acides faibles avec NaOH 10%, puis régénérons avec de l'acide sulfurique 2N et extrayons à l'éther.

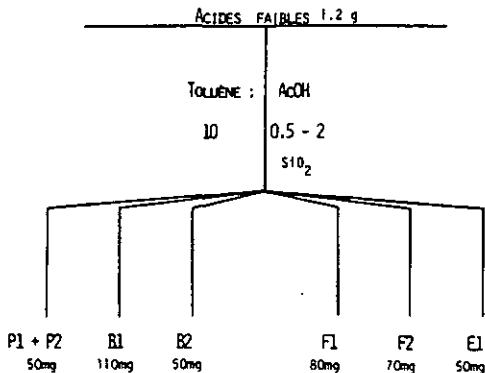
Ces différentes opérations sont réalisées à froid (bain de glace) afin d'empêcher l'hydrolyse des composés depsidiques.

Après concentration de la phase organique, les acides faibles sont élués de manière classique sur colonne de silice (Toluène/AcOH:10/0.5-10/2). (Schéma 9)

Cette méthode nous permet d'isoler les composés suivants: P1, P2, B1, B2, F1, F2 et E1.

Parmi eux, 3 n'ont pas été isolés à partir de l'extrait hexane/AcOEt. Il s'agit de B2, F1 et F2.

(Schéma 9)



3.3 ANALYSES DES AUTRES FRACTIONS

Les fractions hexane-insoluble et hexane/AcOEt 5/5-insoluble contiennent principalement P1, P2, D1 et E1. Ces composés sont par ailleurs les plus abondants dans ce lichen.

L'extrait obtenu par extraction à l'hexane a été étudiée dans nos laboratoire par G. Tsoupras et a révélé la présence de 36 composés de la famille des stérols et des triterpènes.

L'extrait obtenu par extraction à l'éthanol contient principalement des cires.

CHAPITRE 4

IDENTIFICATION DES COMPOSES ISOLES

4.1 IDENTIFICATION DE P1

P1 est recristallisé dans l'acétone et se présente sous forme de cristaux jaunâtres. F: 195-196°C.

Ce composé s'hydrolyse (acide sulfurique concentré à froid) pour donner un acide et un phénol. Il s'agit donc d'un depside. Par CCM nous identifions ces deux unités comme étant, C2 et B1.

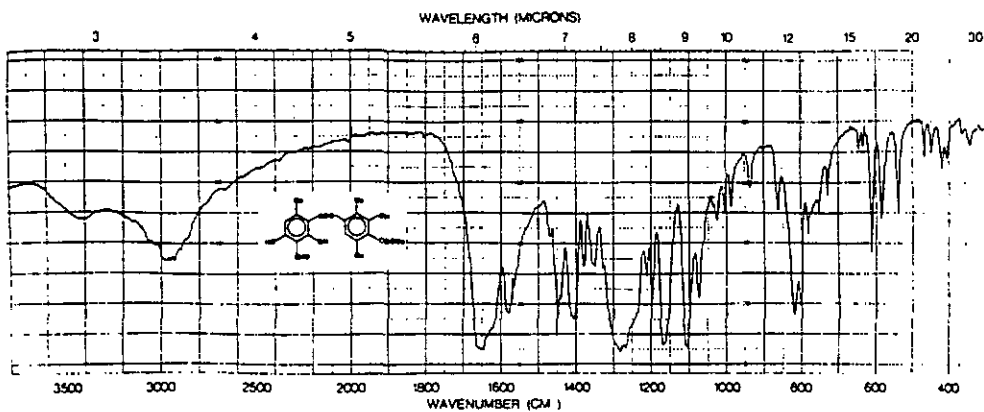
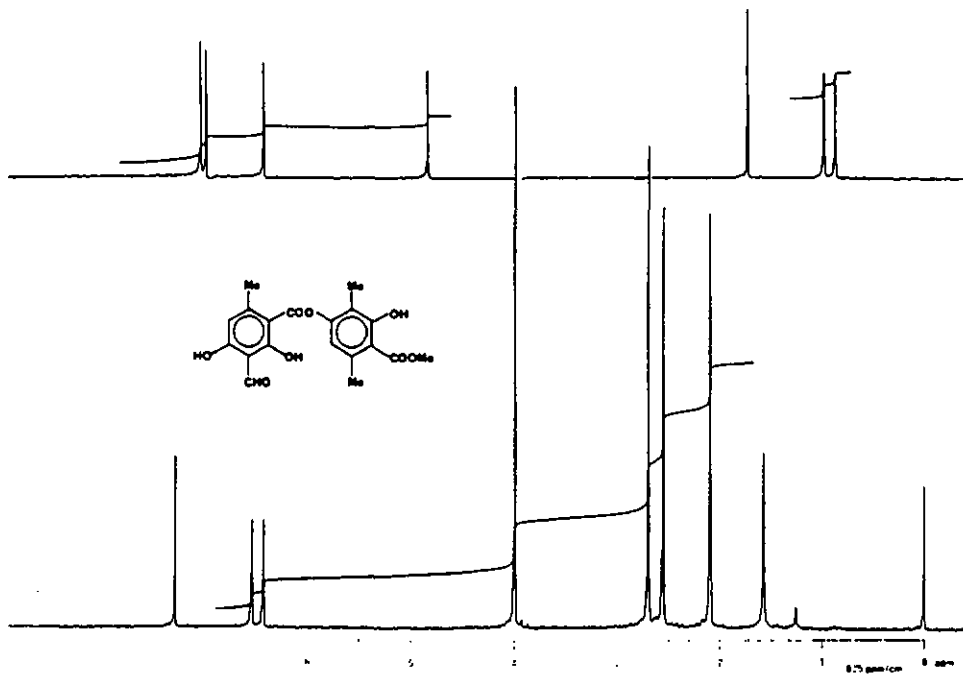
La comparaison des données spectroscopiques avec celles de la littérature nous permet de conclure qu'il s'agit de l'atranorine[2]. (litt.[2], F: 196°C).

Analyses

¹H-RMN (CDCl₃-200MHZ). 2.09(s, 3H, CH₃Ar), 2.55(s, 3H, CH₃Ar), 2.70(s, 3H, CH₃Ar), 3.99(s, 3H, CH₃ OOC), 6.40(s, 1H, HAr), 6.52(s, 1H, HAr), 10.36(s, 1H, CHOAr), 11.96, 12.51 et 12.56(3s, 3x1H, 3xHOAr).

SM(m/z, IX). 375(9), 374(M⁺ 30), 197(30), 196(100), 180(35), 179(98), 178(26), 177(25), 176(35), 165(61), 164(94), 163(13), 151(14), 150(61), 149(26), 137(17), 136(78), 135(22), 85(15), 83(30), 79(12), 77(22), 69(15), 67(24), 66(11), 65(12), 55(17), 53(26), 52(13), 51(17), 43(22), 41(15), 39(24), 28(22), 27(17).

IR(cm^{-1}): 3400(bande large, ν OH), 1650(bande large, ν CO depside, ester et aldéhyde).



4.2 IDENTIFICATION DE P2

Recristallisé dans l'acétone, P2 se présente sous forme d'une poudre blanche. F: 208°C.

Ce composé est très semblable à P1. L'analyse par spectrographie de masse révèle la présence d'un atome de chlore. Le spectre ^1H -RMN diffère principalement de celui de P1 par la présence d'un seul proton aromatique (deux pour P1), indiquant une substitution par l'atome de chlore.

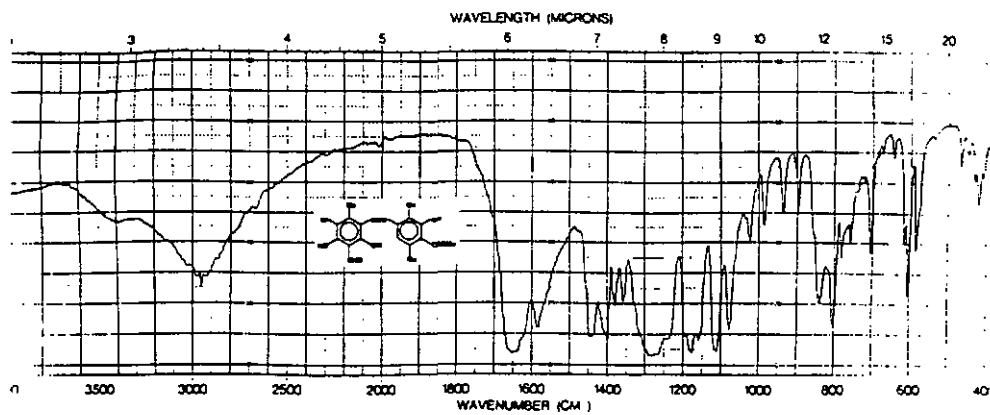
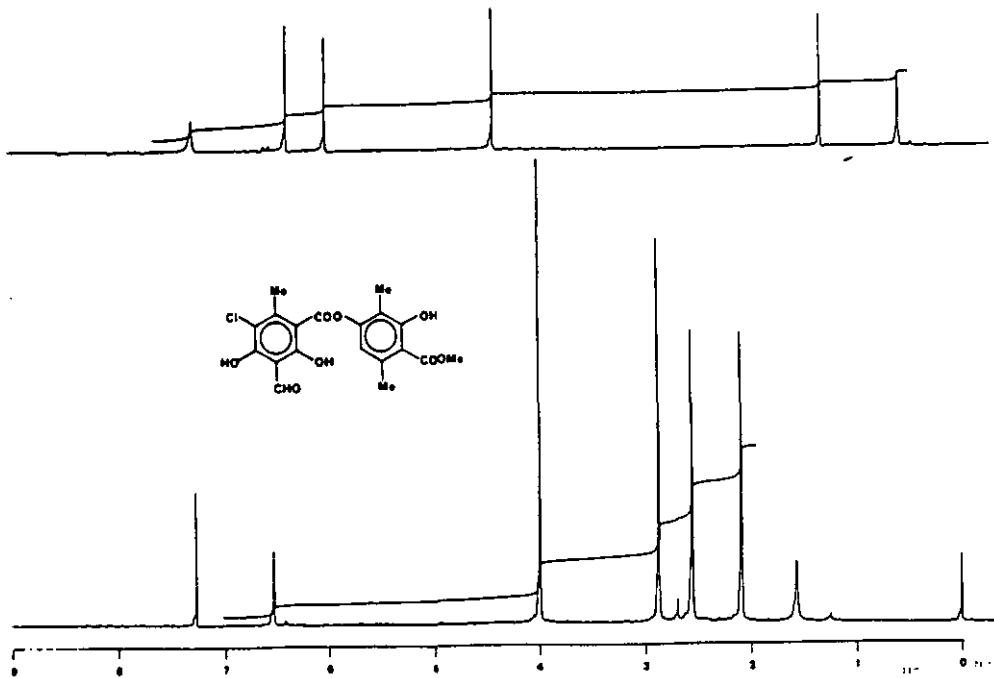
Les résultats analytiques comparés avec la littérature nous indiquent que P2 est la chloratranorine, composé très souvent rencontré avec l'atranorine.[2] (litt.[2], F:208-208.5°C).

Analyses

^1H -RMN (CDCl_3 200MHz). 2.09(s, 3H, CH_3Ar), 2.55(s, 3H, CH_3Ar)
2.86(s, 3H, CH_3Ar), 3.99(s, 3H, CH_3OOC), 6.52(s, 1H, HAr)
10.37(s, 1H, CHOAr), 11.96, 12.34, 13.25(3s, 3x1H, 3xHOAr).

SM(m/z, IZ). 408(M⁺ 4), 215(11), 213(30), 197(10), 196(81),
186(8), 184(27), 165(40), 164(98), 163(13), 137(15), 136(100),
135(26), 108(15), 107(18), 79(28), 77(26), 67(22), 65(23),
55(22), 53(30), 51(25), 43(31), 41(17), 39(35), 28(22).

IR(cm^{-1}): 3400(bande large, ν OH), 1650(bande large,
 ν CO, depside, ester et aldéhyde)



4.3 IDENTIFICATION DE A1

Le composé est recristallisé dans un mélange méthanol/eau.
F: 113°C

La présence d'un triplet (1.43ppm) ainsi que celle d'un quadruplet (4.42ppm) dans le spectre ^1H -RMN, indique la présence d'un ester éthylique. Ce composé contient en outre une fonction aldéhyde, un proton aromatique, et deux hydroxyles.

Le spectre de masse donne le pic moléculaire M^+ à m/z 224, ainsi qu'une série de fragments à m/z : 196,178,150,122. Ces fragments sont typiques de l'haematomate d'éthyle.

La présence inhabituelle de ce produit dans l'extrait d'un lichen peut-être expliquée par la transestérification de l'acide haematomique ou de l'atranorine avec l'acétate d'éthyle utilisé lors de l'extraction.

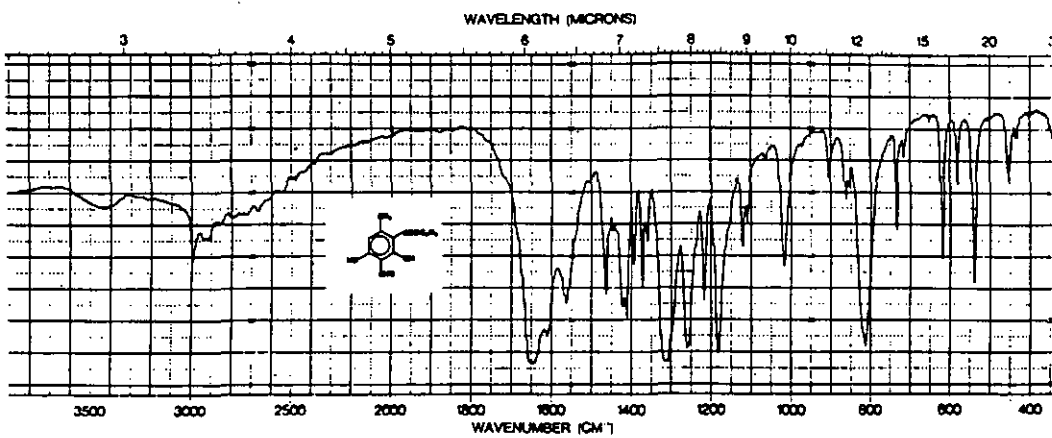
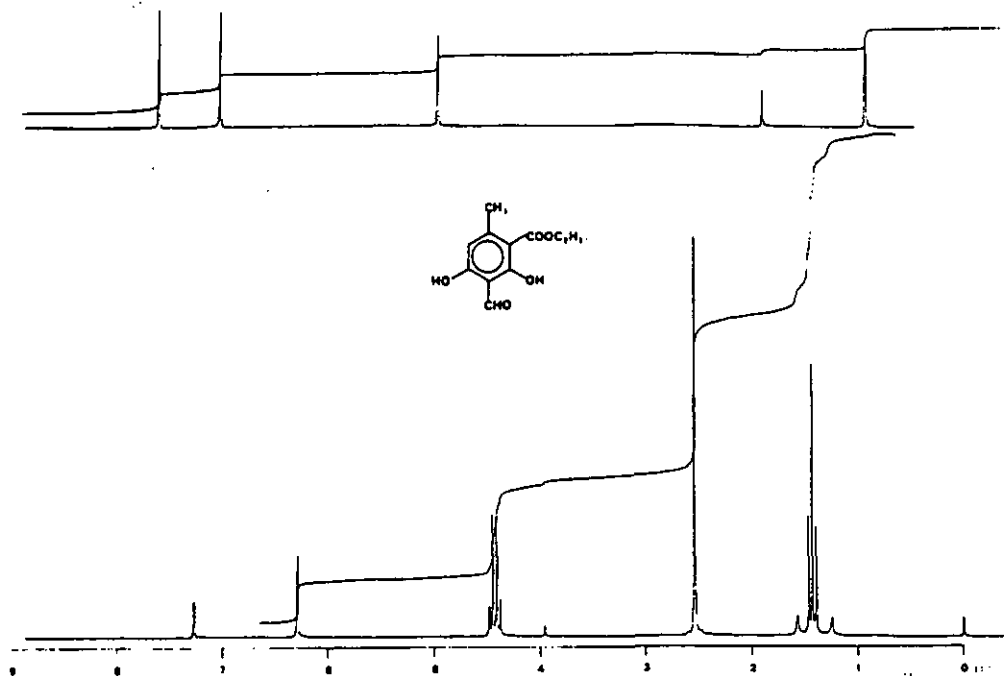
La comparaison des analyses (^1H -RMN, IR, SM) avec celles d'un produit synthétisé par D. Perret [11], confirme que A1 est l'haematomate d'éthyle. (litt.[11] F: 113°C).

Analyses

^1H -RMN (CDCl_3 -200MHz). 1.43(t, 3H, CH_3CH_2 , $J=4\text{Hz}$), 2.53(s, 3H, CH_3Ar),
4.42(q, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}$, $J=4\text{Hz}$), 6.28(s, 1H, HAr), 10.32(s, 1H, CHOAr),
10.40, 10.98(2s, 2x1H, 2xHOAr).

SM(m/z , I%). 224(M^+ 16), 195(11), 179(9), 178(15), 177(12),
151(12), 150(100), 149(7), 122(24), 121(10), 94(20), 93(14),
69(15), 66(22), 65(22), 53(23), 51(16), 39(22), 28(19).

IR(cm^{-1}): 1650(. bande large ν CO aldéhyde et ester)



4.4 IDENTIFICATION DE B1

B1 se présente sous forme de cristaux jaunes. F: 134°C

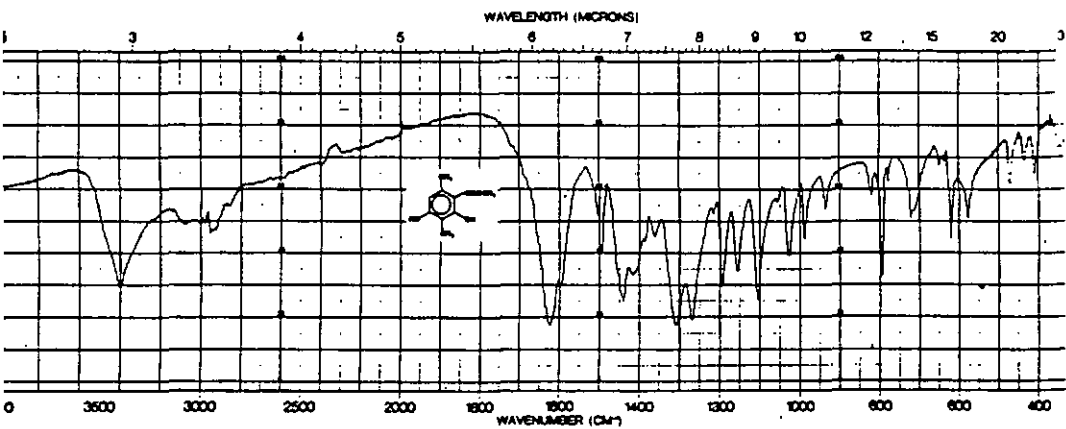
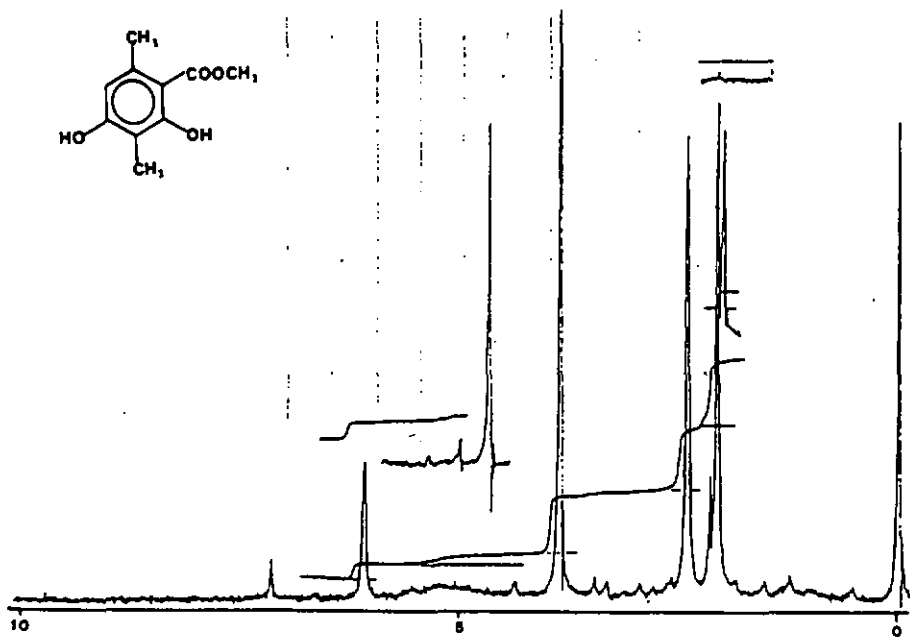
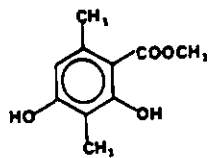
Le spectre infra-rouge nous indique la présence des fonctions suivantes: Hydroxyle 3400cm⁻¹, (νOH) et 1620cm⁻¹, (νCO). La comparaison des spectres de masse et de résonance magnétique nucléaire, avec ceux d'un échantillon synthétique indique que B1 est le β-orcinolcarboxylate de méthyle présent dans plusieurs lichens.

Analyses

¹H-RMN (COCl₂-200MHZ). 2.07(s, 3H, CH₃Ar), 2.40(s, 3H, CH₃Ar),
3.85(s, 3H, CH₃OOC), 5.2(bosse, 1H, HOAr), 6.12(s, 1H, HAR),
12(s, 1H, HOAr).

SM(m/z, I%). 197(20), 196(M⁺ 89), 165(67), 164(100), 163(22),
137(25), 136(94), 135(28), 108(22), 107(36), 83(19), 79(35),
77(31), 67(19), 55(21), 53(26), 51(18), 43(17), 41(17), 39(31),
27(21).

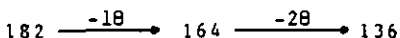
IR(cm⁻¹): 3400(νOH), 1620(νCO).



4.5 IDENTIFICATION OE B2

Le spectre infrs-rouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, 3300cm⁻¹ (bande large, ν OH, associé), 1635cm⁻¹ (ν CO). Le spectre ¹H-RMN est très proche de B1. Le signal de l'ester méthylique présent dans B1 est absent. B2 est vraisemblablement la forme acide de B1.

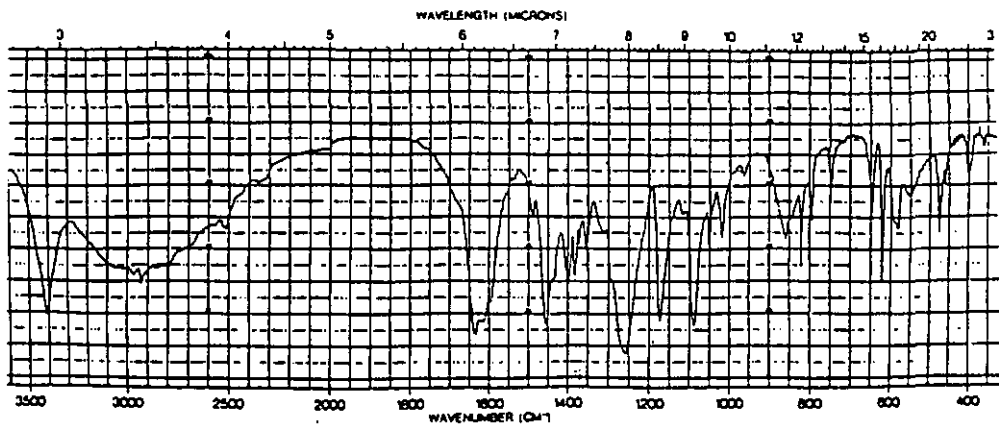
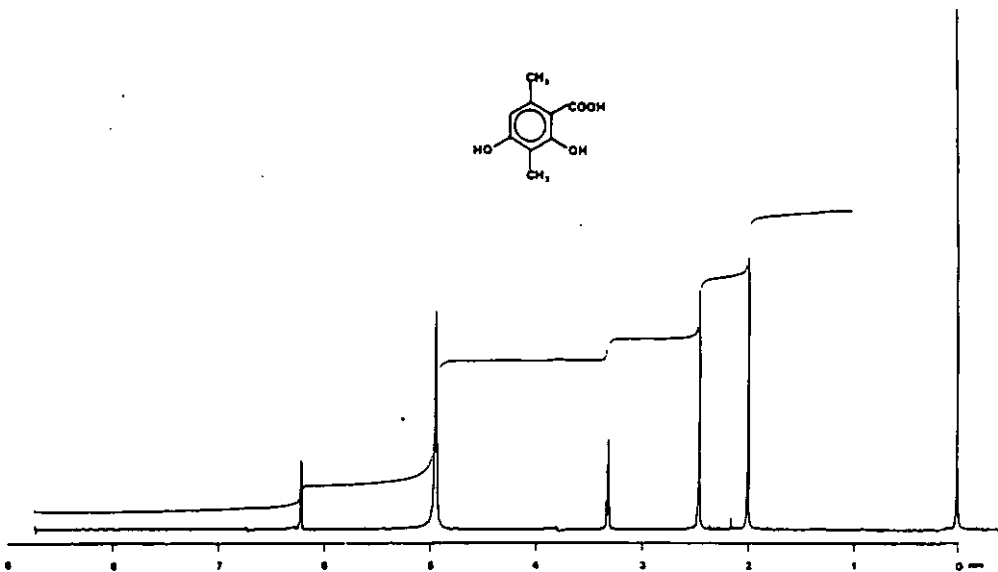
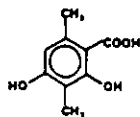
La spectrographie de masse indique le pic moléculaire M⁺ à m/z 182. Nous observons en outre la présence de fragment à m/z 164 et 136 typique de l'unité β -orcinolcarboxylique. La présence de la fonction carboxylique est confirmée par la perte successive d'une molécule d'eau (effet ortho) et de monoxyde de carbone.



Nous concluons que B2 est l'acide β -orcinolcarboxylique.

Analyses

¹H-RMN (CD₃OD-200MHz). 2.0(s, 3H, CH₃Ar), 2.47(s, 3H, CH₃Ar)
6.22(s, 1H, HAR).
SH(m/z, IX). 183(8), 182(M⁺ 52), 165(12), 164(75), 163(8),
138(10), 137(12), 136(100), 135(13), 108(13), 107(17),
80(9), 79(16), 77(16), 67(9), 65(8), 55(9), 53(14), 52(8).
51(10), 43(10), 41(8), 27(13).
IR(cm⁻¹): 3400(νOH), 1635(νCO, acide)



4.6 IDENTIFICATION DE C2

Le spectre infra-rouge indique la présence d'une fonction acide carboxylique, bande large à 3400-3000cm (VOH associé), carbonyle à 1630cm (v CO, acide).

Le spectre $^1\text{H-RMN}$ révèle un proton aromatique, un méthyle, un aldéhyde et 2 protons échangeables.

La saponification de l'haematomate d'éthyle (A1), fournit un composé identique à C2 (CCM, $^1\text{H-RMN}$, IR, SM).

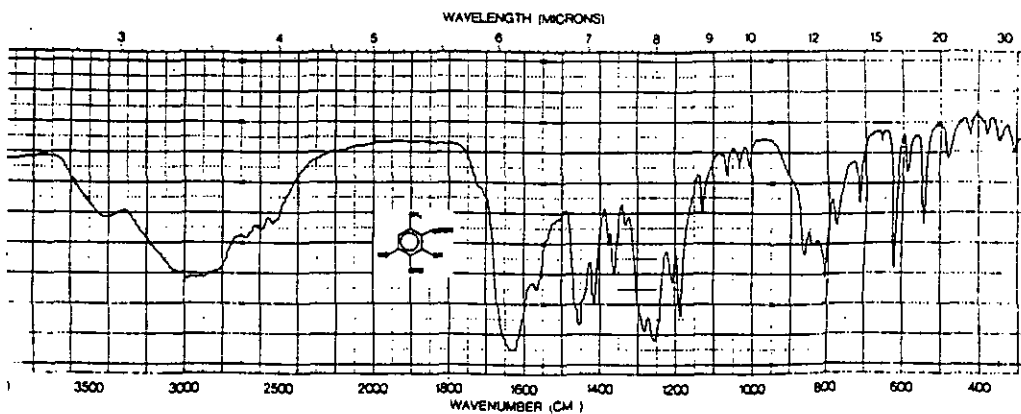
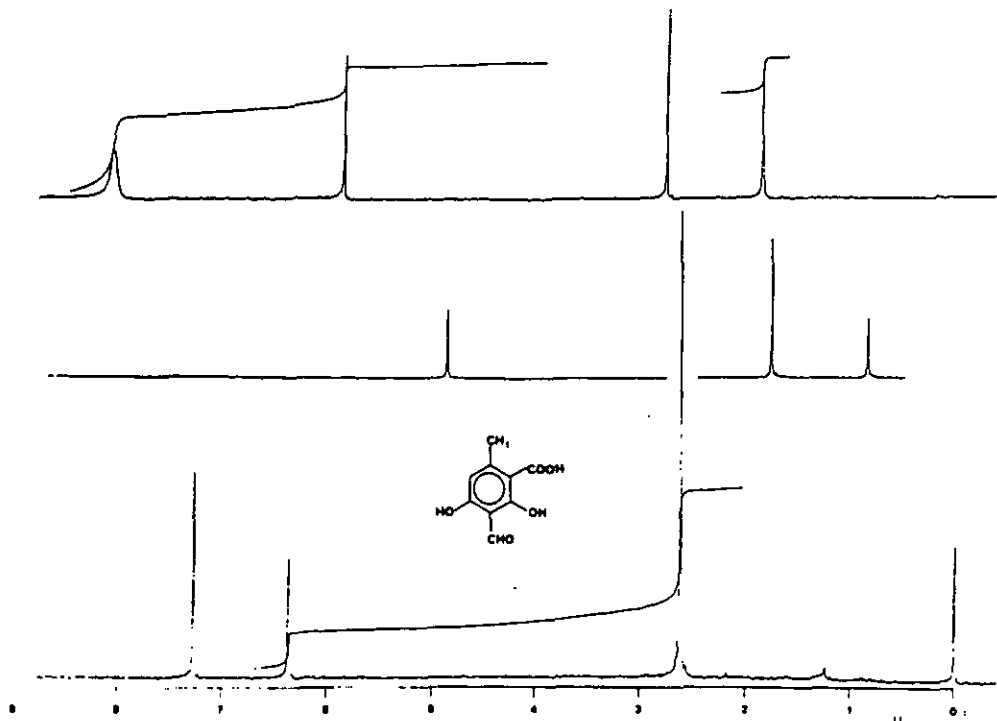
Nous pouvons donc identifier C2 comme étant l'acide haematomique.

Analyses

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MMZ). 2.6(s, 3H, CH_3 Ar), 6.36(s, 1H, HAR), 10.35(s, 1H, CHOAr), 12.55(bosse, 2H, 2xHOAr).

SM(m/z, IX). 196(50), 178(27), 152(38), 151(55), 150(100), 122(44), 121(17), 86(50), 84(72), 51(72), 49(94), 48(27), 47(66).

IR(cm^{-1}): 3400-3000 (VOH), 1630 (v CO, acide et aldéhyde)



4.7 IDENTIFICATION DE C3

C3 est recristallisé dans du méthanol. F: 181°C

Le spectre infra-rouge montre la présence des fonctions suivantes: Méthyle et méthylène à 2920-2870cm (ν_{as}CH et δ_sCH resp.), ainsi qu'une fonction hydroxyle à 3400cm (ν_{OH}).

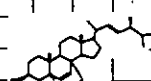
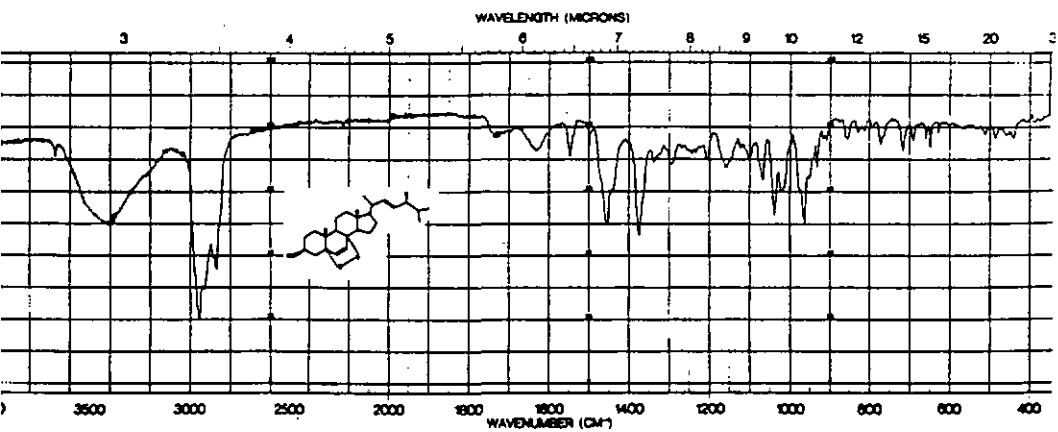
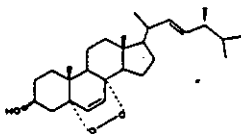
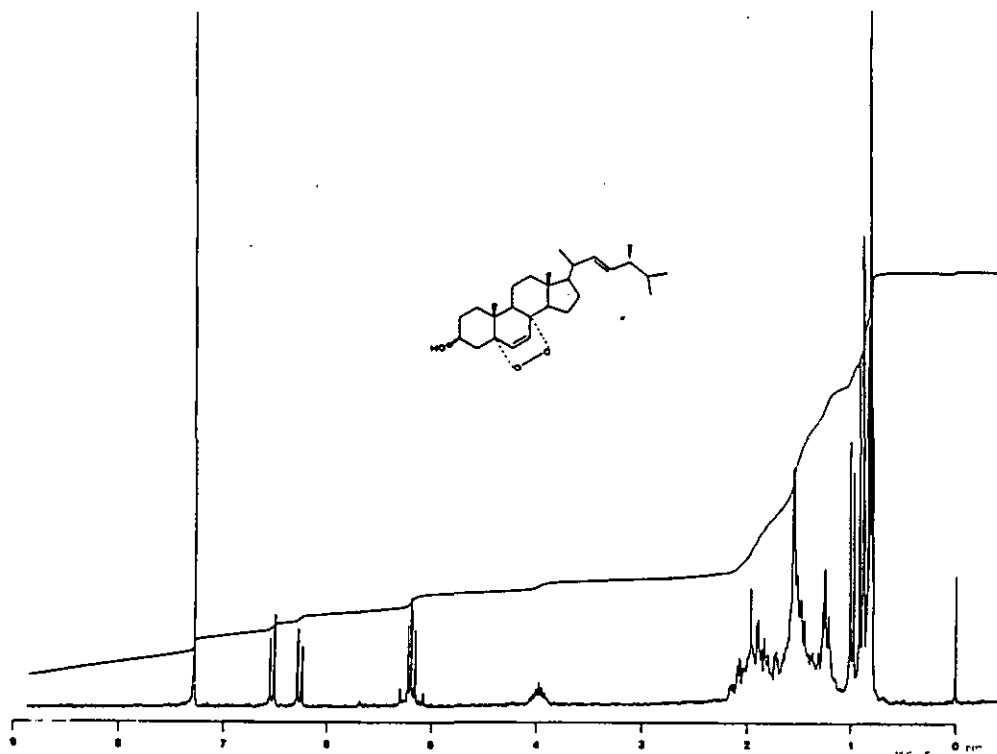
Le spectre de masse donne un pic moléculaire M à m/z 428, avec une perte de O₂ conduisant au fragment m/z 396. Cette perte provient vraisemblablement d'une fonction peroxyde, car le spectre ¹H-RMN n'indique pas la présence d'une fonction -OCH₃.

L'allure du spectre ¹H-RMN nous fait penser à un stéroïde (plusieurs fonctions méthyles et méthylènes). On remarque en plus la présence de deux systèmes AB (6.26, 6.52ppm, 2 doublets, JAB=4.8Hz, et 5.2ppm, AB dégénéré), preuve de l'existence de deux groupements oléfiniques, et un proton fixé sur un carbone porteur d'une fonction hydroxyle (3.98ppm, multiplet). Par référence à la littérature [3] nous identifions C3 comme étant le peroxyde d'ergostérol. (litt.[3] F: 182°C

Analyses

¹H-RMN (COCl₂ -200MHz). 0.81(s+d, 6H, CH₃-C18 et CH₃-C27), 0.83(s, 3H, CH₃-C26), 0.88(s, 3H, CH₃-C19), 0.91(d, 3H, CH₃-C28), 0.99(d, 3H, CH₃-C21), 1-2.1(m, 20H, 7xCH₂, 6xCH), 3.96(m, 1H, H-C3), 5.21(m, 2H, H-C22 et H-C23), 6.24 et 6.52(2d, 2H, J=4.8Hz, H-C6 et H-C7).

SM(m/z, I%). 428(M 4), 410(5), 397(21), 396(57), 364(10), 363(26), 271(7), 253(12), 251(8), 161(9), 259(14), 157(12), 152(16), 149(9), 147(10), 145(14), 121(14), 119(20), 119(20), 109(24), 107(24), 105(19), 95(26), 93(31), 91(26), 83(29), 81(57), 79(28), 77(17), 69(69), 67(44), 57(28), 55(100), 53(17), 43(71), 41(71), 29(21), 28(21), 27(19).
IR(cm): 3400(ν_{OH}), 2920(ν_{as}CH), 2870(δ_sCH).



4.8 IDENTIFICATION DE D1

D1 est recristallisé dans un mélange CS₂:Acétone (83:17). F: 204°C.

Il ne s'hydrolyse pas en deux unités. Nous pouvons donc exclure un composé de la famille des depsides.

Le spectre infra-rouge indique la présence de plusieurs groupes hydroxyiles bande large à 3600cm⁻¹, (ν OH associé), d'un substituant aliphatique 2960,2920,2860,1450cm⁻¹, (ν asCH₃, ν asCH₂, ν sCH₃, δasCH₃ resp.) et de trois fonctions carbonyles 1690,1660,1610cm⁻¹, (ν CD cétone, ν CO acide, ν CO depsidone resp.).

Le spectre ¹H-RMN met nettement en évidence la présence de deux chaînes aliphatiques: l'une directement liée à un cycle aromatique, l'autre par le biais d'un groupe carbonyle-méthylène. (ArCH₂CO 4.08 ppm, RCH₂CO 2.53 ppm, RCH₂Ar 3.26 ppm). Nous remarquons en outre la présence de 3 protons aromatiques, dont deux sont en position meta (J=2.3Hz).

Le spectre de masse ne montre pas de pic moléculaire. Le fragment à m/z 426 provient de M⁺ par perte de CO₂ (fonction acide, présente dans l'infra-rouge). Par ailleurs nous observons des fragments importants à m/z 249,248,178, caractéristiques des depsidones et plus précisément de l'acide physodique.

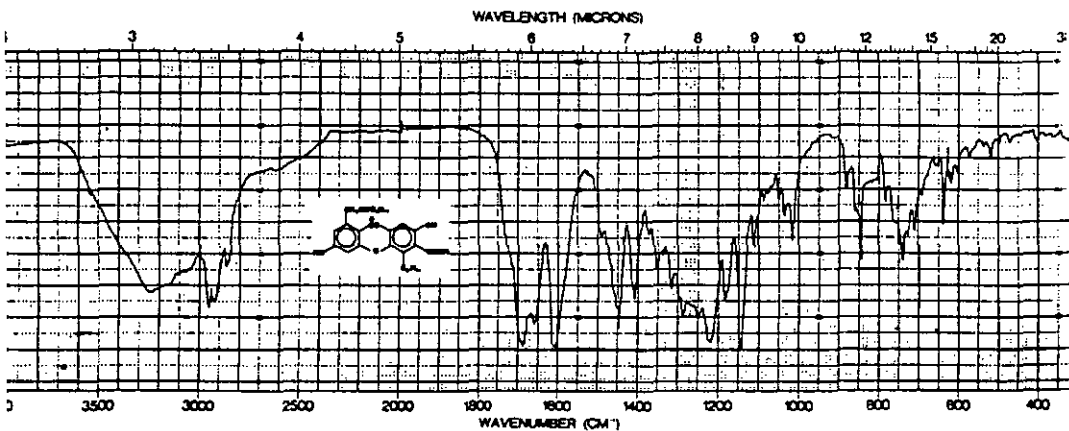
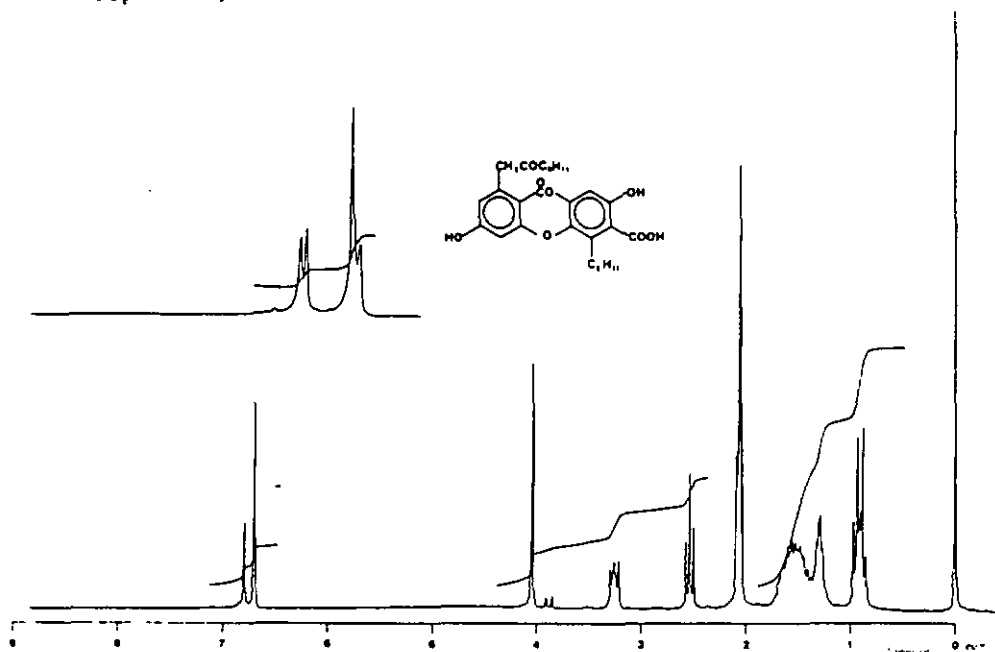
Les données spectroscopiques comparées avec celles de la littérature [12], nous permettent d'identifier D1 comme étant l'acide physodique. (Litt.[12] F: 205°C)

Analyses

¹H-RMN(CD₃COCD₃-200MHz). 0.8-1.0(2t, 6H, 2xCH₃CH₂), 1.2-1.75 (m, 12H, 6xCH₂ aliphatiques), 2.53(t, 2H, CH₂CO), 3.26(t, 2H, CH₂Ar), 4.08(s, 2H, COCH₂Ar), 6.70(1d+1s, 2x1H, 2XHar dont 1 Har couplage meta J=2.3Hz), 6.80(d, 1H, Har, J=2.3Hz).

SM(m/z, I%). 427(27, 426(100), 425(5), 409(5), 408(7), 383(8), 370(17), 355(10), 249(19), 248(34), 247(13), 192(20), 178(15), 163(9), 150(25), 124(9), 123(30), 121(8), 77(4), 69(8), 55(7), 43(13).

IR(cm^{-1}): 3600-2400(bande large, νOH phénoliques et acide), 1690(νCO cétone), 1660(νCO acide), 1610(νCO depsidone).



Remarque concernant la fragmentation de l'acide
physodique et de ses dérivés

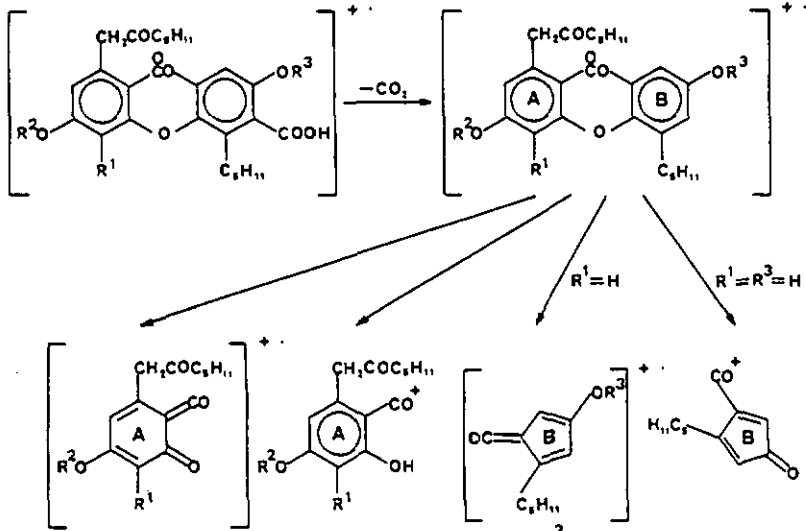
L'acide physodique ainsi que ses dérivés, (hydroxy-3 physodique, méthyl-2-O' physodique, méthyl-4-O' physodique) présentent en spectrographie de masse par impact électronique, des fragments caractéristiques, utilisés pour établir la présence sur l'un des deux noyaux aromatiques de divers substituants.

Ce groupe de composés donnent une fragmentation typique du cycle A des depsidones, aboutissant à la formation de fragments à m/z 249,248 pour l'acide physodique et l'acide méthyl-2-O' physodique, à m/z 263,262 pour l'acide méthyl-4-O' physodique et m/z 265/264 pour l'acide hydroxy-3 physodique. (Schéma 10).

Ces différentes substances engendrent d'autres fragments provenant du cycle B. (Schéma 10)

Tous les fragments ont pour origine commune l'ion formé par décarboxylation de l'ion moléculaire.

(Schéma 10)



R ¹	R ²	m/z	m/z
H	H	248	249
H	CH ₃	262	263
OH	H	264	265

R ³	m/z	m/z
H	178	177
CH ₃	192	

R¹ = R² = R³ = H

ACIDE PHYSODIQUÉ

R¹ = R² = H R³ = CH₃

ACIDE MÉTHYL-2'-O PHYSODIQUÉ

R¹ = H R² = CH₃ R³ = H

ACIDE MÉTHYL-4-O PHYSODIQUÉ

R¹ = OH R² = R³ = H

ACIDE HYDROXYPHYSODIQUÉ

4.9 IDENTIFICATION DE O2

O2 est recristallisé dans un mélange cyclohexane-acétone. F: 160°C.

Le spectre infra-rouge révèle la présence des fonctions suivantes: hydroxyle, bosse à 3300cm (ν OH) méthyle et méthylène, 2960,2930,2860cm, (ν asCH₃, ν asCH₂, ν sCH₂ resp.), et 3 fonctions carbonyles, 1730,1700,1620cm, (ν C=O acide, ν CO cétone, ν CO depsidone resp.).

Le spectre ¹H-RMN est semblable à celui de l'acide physodique. Il indique en plus la présence d'une fonction OCH₃.

Il peut s'agir de l'acide méthyl-2-O' physodique ou de l'acide méthyl-4-O physodique.

La présence dans le spectre de masse du fragment à m/z 192 nous permet de trancher entre ces deux isomères. (Schéma 10 page 39).

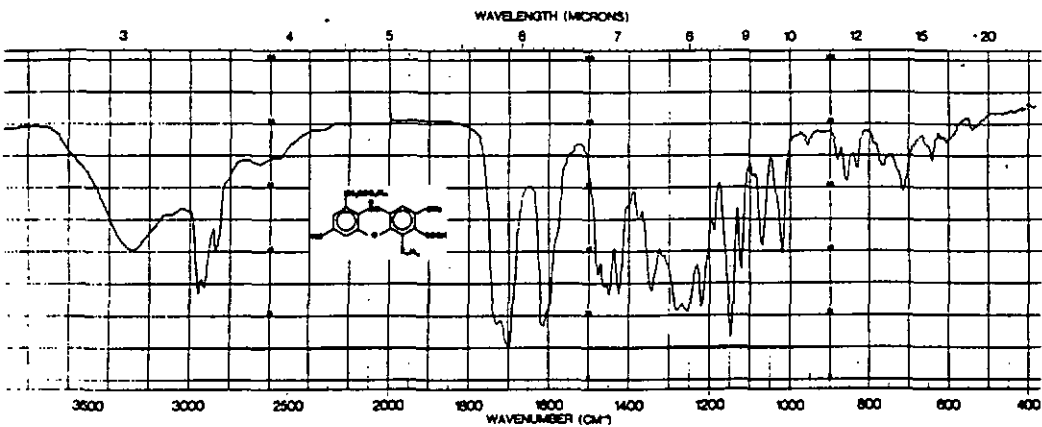
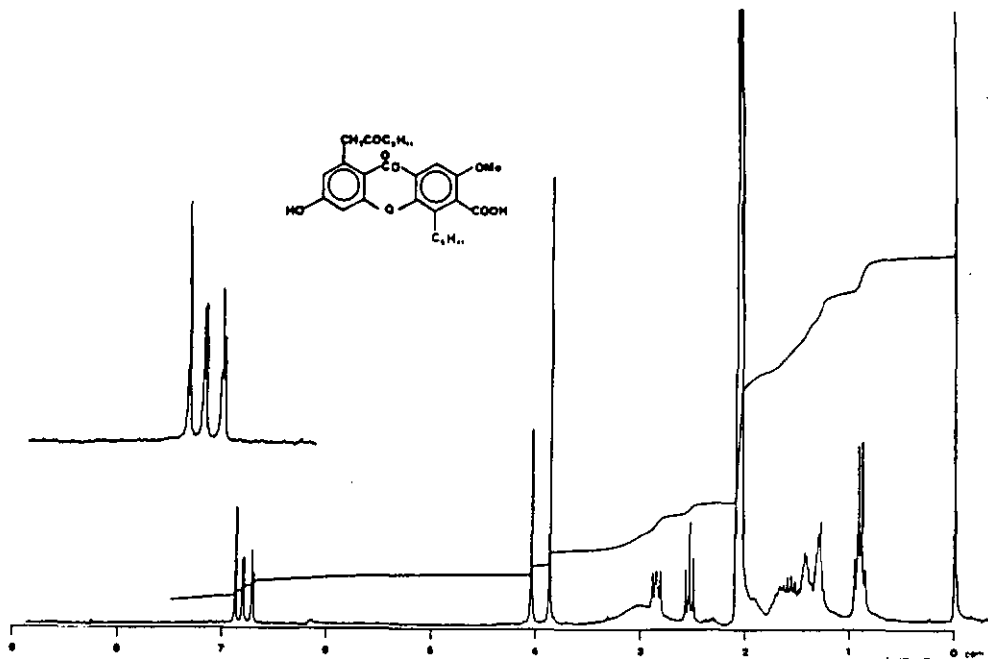
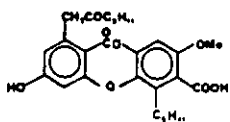
L'analyse du spectre de masse et la comparaison avec la littérature [12] nous permettent d'attribuer à O2 la structure de l'acide méthyl-2'-O physodique. (Litt.[12] F: 160-162°C)

Analyses

¹H-RMN (CD₃COCOC₃ -200MHz). 0.9(2t,6H,2xCH₃CH₂),1.2-1.75 (m,12H,6xCH₂ aliphatiques),2.53(t,2H,CH₂CO),2.85(t,2H,ArCH₂), 3.0(bosse,2H,HOAr et ArCOOH),3.86(s,3H,CH₃O),4.0(s,2H, ArCH₂CO),6.70 et 6.80(2d,2x1H,2xHAr,couplage meta, J=2,2Hz), 6.87(s,1H,HAr).

SM(m/z, I₂).441(32),440(100),385(10),384(30),383(12), 300(11),249(18),248(12),193(18),192(40),191(8), 177(14),153(21),149(12),148(11),138(33),137(15), 44(51),43(27).

IR(cm⁻¹): 3300(νOH), 1730(νCO acide), 1700(νCO cétone), 1620(νCO depsidone).



4.10 IDENTIFICATION OE O3

O3 est recristallisé dans le toluène. F: 150°C.

Il s'hydrolyse (H_2SO_4 à froid) en deux unités. Il s'agit vraisemblablement d'un depside.

L'analyse du spectre infrarouge révèle la présence des groupes suivant: hydroxyle 3400cm⁻¹, (νOH), méthyle et méthylène, 2960,2930,2860cm⁻¹, ($\nu asCH_3$, $\nu asCH_2$, νsCH_2 resp.), et 3 fonctions carbonyles 1700,1660,1630cm⁻¹, ($\nu C=O$ cétone, νCO acide, νCO depsidone resp).

La présence de deux chaînes aliphatiques est révélée par le spectre ¹H-RMN: L'une directement liée à un noyau aromatique, et l'autre par le biais d'un groupe carbonyle-méthylène. (ArCH₂CO 4.07 ppm, RCH₂CO 2.43 ppm, RCH₂Ar 2.98 ppm)

Le spectre enregistré dans l'acétone, indique la présence de 4 protons aromatiques. Dans le chloroforme ces quatre protons apparaissent sous forme de 4 doublets (2 systèmes AB, J=2.5Hz), indiquant deux groupes de protons en position meta.

Le pic moléculaire est absent du spectre de masse. Le fragment à m/z 248, formé d'une unité aromatique, provient de la rupture de la liaison ester du depside.

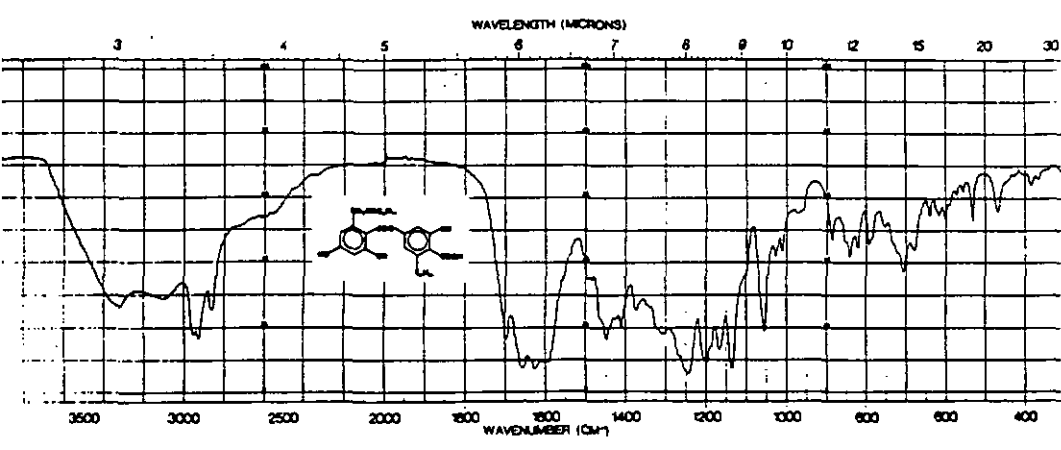
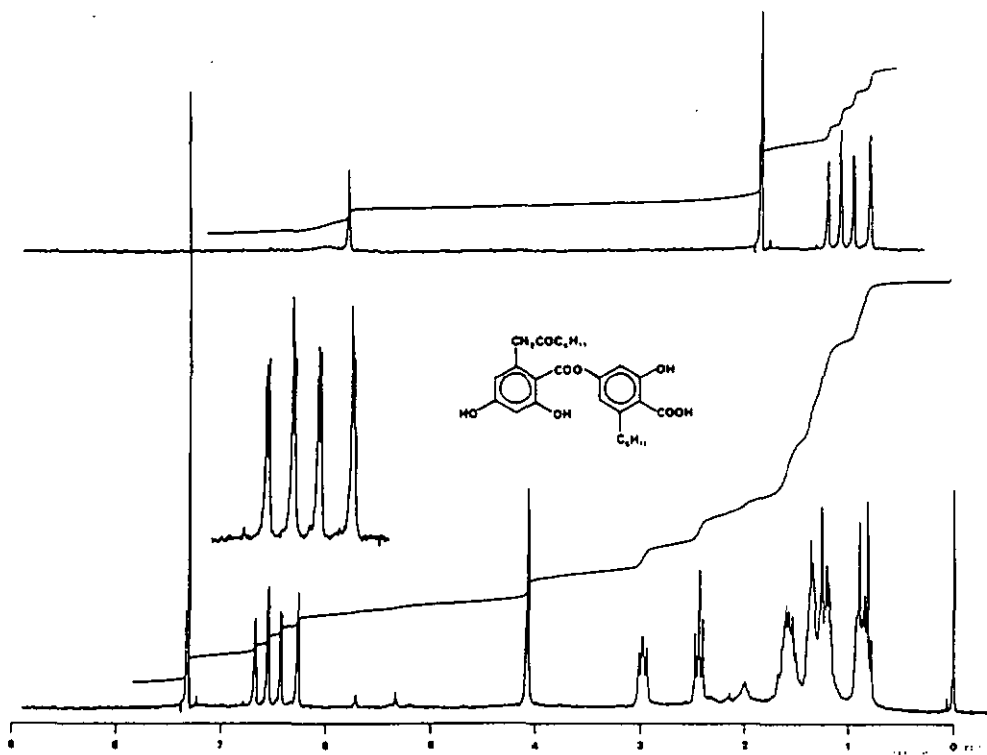
Les différents résultats ainsi rassemblés, nous permettent d'identifier O3 comme étant l'acide olivétorique. [13][14]. (Litt. [13] F: 151°C).

Analyses

¹H-RMN (COCl₂ -200MHz). 0.75-1.0(m, 6H, 2xCH₃CH₂), 1.0-1.75 (m, 12H, 6xCH₂ aliphatiques), 2.43(t, 2H, CH₂CO), 2.98(t, 2H, ArCH₂), 4.07(s, 2H, ArCH₂CO), 6.26 et 6.43(2d, 2x1H, 2xHAr, couplage meta, J=2.5Hz), 6.53 et 6.66(2d, 2x1H, 2xHAr, couplage meta, J=2.5Hz).

SM(m/z, I%). 249(9), 248(43), 224(22), 206(30), 192(29), 181(9), 180(43), 168(22), 167(7), 164(13), 163(21), 151(13), 150(74), 149(26), 138(26), 135(49), 125(28), 124(100), 123(65), 122(22), 121(40), 69(53), 67(26), 66(17), 65(32), 57(30), 55(41), 53(31), 51(40), 45(35), 44(74), 43(74), 42(34), 41(61), 39(52), 29(65), 28(53), 27(55).

IR(cm^{-1}): 3400(ν OH), 1700(ν CO cétone), 1660(ν CO acide),
 1630(ν CO depside).



4.11 IDENTIFICATION DE E1

Le spectre ^1H -RMN dans CD_3COCD_3 indique la présence de deux chaînes aliphatiques, comprenant chacune cinq atomes de carbone. Nous remarquons en outre que deux protons benzyliques appartenant à l'une des deux chaînes ne sont pas magnétiquement équivalents (2.75 et 3.2ppm). Ceci peut-être justifié par un effet d'anisotropie d'une fonction carbonyle.

On remarque en outre la présence de 3 protons aromatiques et d'un proton oléfinique. Deux protons aromatiques sont couplés en position relative meta. (système AB, $J=2\text{Hz}$).

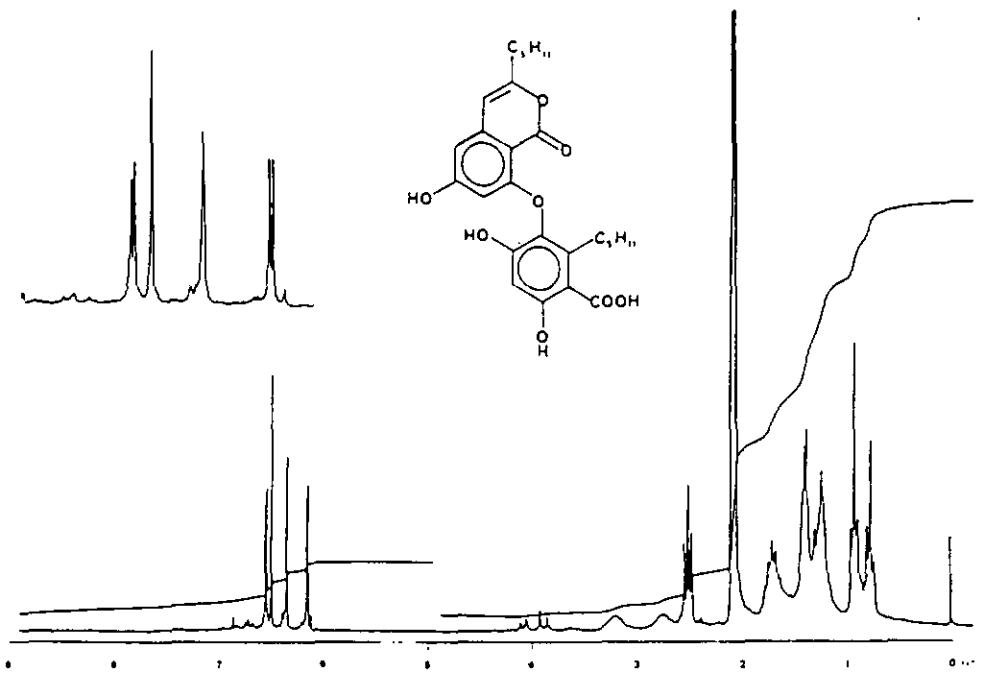
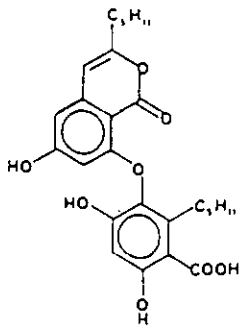
La comparaison des analyses spectrales ainsi que le comportement chromatographique de E1 avec un témoin isolé précédemment dans nos laboratoires [15][16], nous permet d'identifier E1 comme étant l'acide isophysodique provenant de l'isomérisation de l'acide physodique.

Analyses

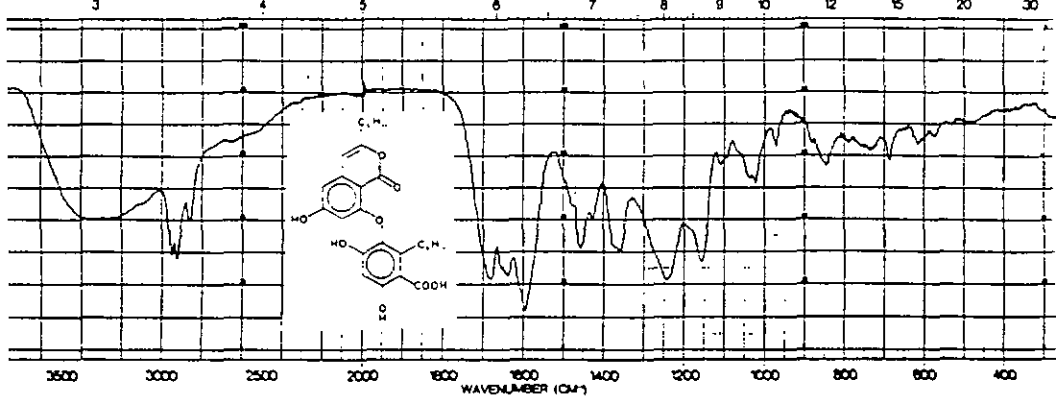
^1H -RMN (CD_3COCD_3 -200MHz). 0.77 et 0.93(2t, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$),
1.1-1.85(m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$ aliphatiques), 2.52(t, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$),
2.75 et 3.2(2bosses, $2 \times 1\text{H}$, CH_2 anisotropique), 6.16 et
6.56(2d, 2H, $2 \times \text{HAr}$, couplage meta, $J=2\text{Hz}$), 6.30(s, 1H, $\text{C}=\text{CHAr}$),
6.50(s, 1H, HAr).

SM(m/z, IX). 442(8), 441(7), 440(23), 428(6), 427(29), 426(100),
425(5), 384(3), 383(5), 371(3), 370(11), 264(14), 263(71),
249(19), 248(18), 192(14), 179(10), 178(10), 177(5), 163(10),
150(15), 137(11), 124(34), 123(18), 121(9), 77(8), 69(14),
55(11), 43(18), 41(19), 39(26), 29(15), 27(10).

IR(cm^{-1}): 3300 (νOH), 1675 et 1640 (νCO cetonique).



WAVELENGTH (MICRONS)



4.12 IDENTIFICATION DE E2

E2 est recristallisé dans un mélange toluène-acétone. F: 193°C.

Les essais d'hydrolyse indiquent que E2 est une depsidone.

Les données spectroscopiques (SM, IR, $^1\text{H-RMN}$) montrent que le composé est très proche de l'acide physodique, mais contrairement à ce dernier nous observons dans le spectre $^1\text{H-RMN}$ la présence de 2 protons aromatiques (3 dans l'acide physodique), ce qui suggère une substitution supplémentaire.

La spectrographie de masse révèle un pic intense à m/z 264, typique d'un dérivé de l'acide physodique et plus précisément de l'acide hydroxy-3 physodique. (Schéma 10 page 39).

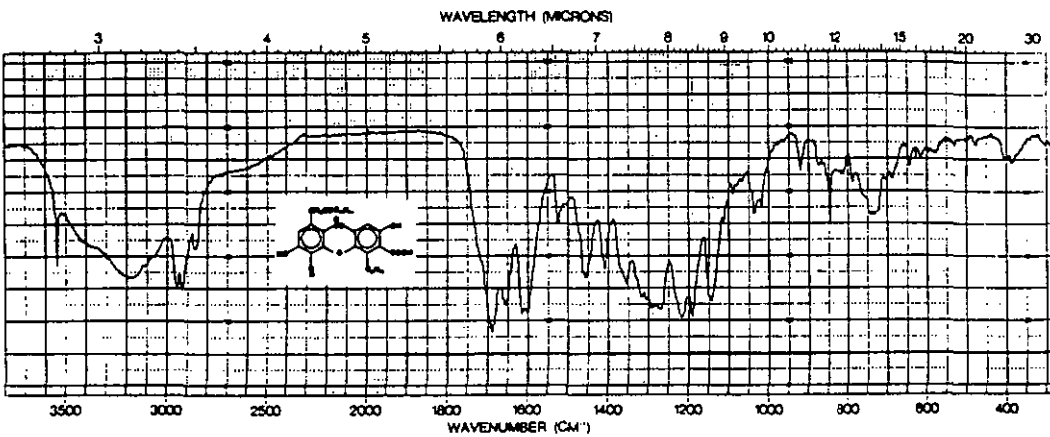
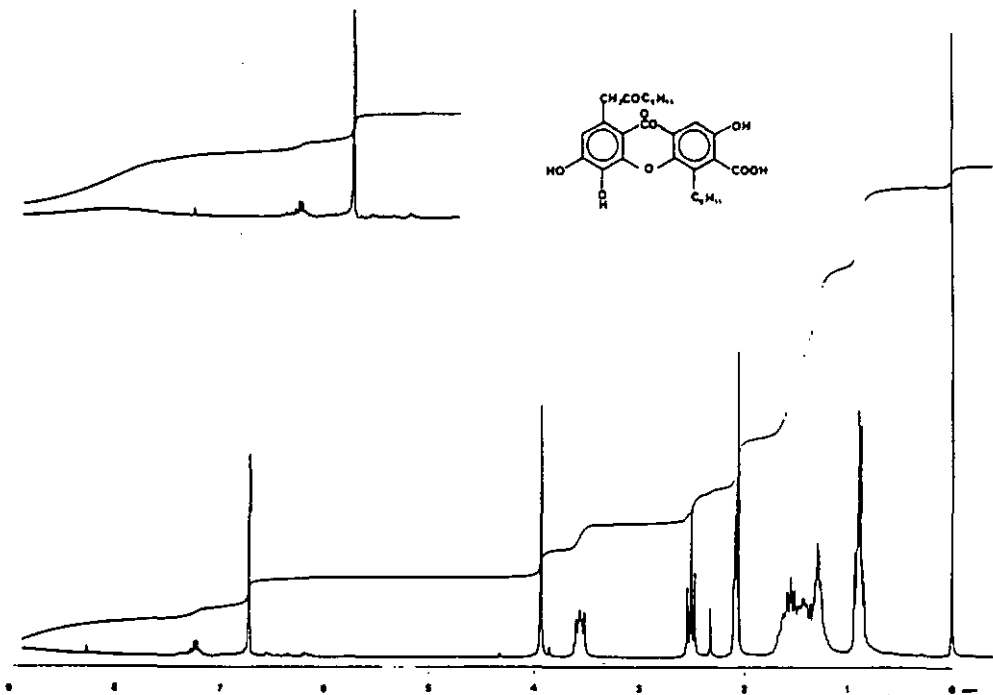
La comparaison des résultats spectroscopiques avec ceux de la littérature [12], nous permet d'identifier E2 comme étant l'acide hydroxy-3 physodique. (Litt. [3] F:193-194°C)

Analyses

$^1\text{H-RMN}$ (CO_3COCO_3 -200Mhz). 0.8-0.97(m, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.17-1.75 (m, 12H, 6x CH_2 aliphatiques), 2.51(t, 2H, COCH_2CH_2), 3.57(s, 2H, COCH_2Ar), 3.93(t, 2H, CH_2Ar), 6.72(2s, $2 \times 1\text{H}$, $2 \times \text{HAr}$), 9.0(bosse, 4H, $3 \times \text{HOAr}$ et $1 \times \text{ArCOOH}$).

SM(m/z , I%). 443(29), 442(95), 265(34), 264(100), 263(51), 248(47), 209(25), 208(50), 180(53), 179(34), 166(27), 150(26), 139(13), 138(24), 137(32), 125(15), 124(81), 123(47), 69(23), 57(8), 55(20), 53(11), 51(9), 44(68), 43(30), 41(40).

IR(cm^{-1}): 3540(νOH libre), 3200(bande large, νOH associé), 1690(νCO , cétone), 1655(νCO , acide) 1610(νCO , depsidone).



4.13 IDENTIFICATION DE F1

Le spectre ^1H -RMN met en évidence la présence d'une chaîne aliphatique comprenant 5 atomes de carbones, ainsi que 2 protons aromatiques en position meta (système AB, $J=2\text{Hz}$), et un autre proton aromatique à 6.18ppm.

Le spectre infra-rouge révèle les fonctions suivantes: hydroxyles 3200cm^{-1} (νOH), lactone conjuguée 1620 et 1670cm^{-1} (νCO), et une double liaison 1665cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{C}$).

Le spectre de masse indique le pic moléculaire M à m/z 248 et des fragments à m/z 192, 177, 150 typiques des depsidones apparentées à l'acide physodique. Nous pouvons admettre que F1 est un fragment de l'acide physodique, plus précisément du cycle A.

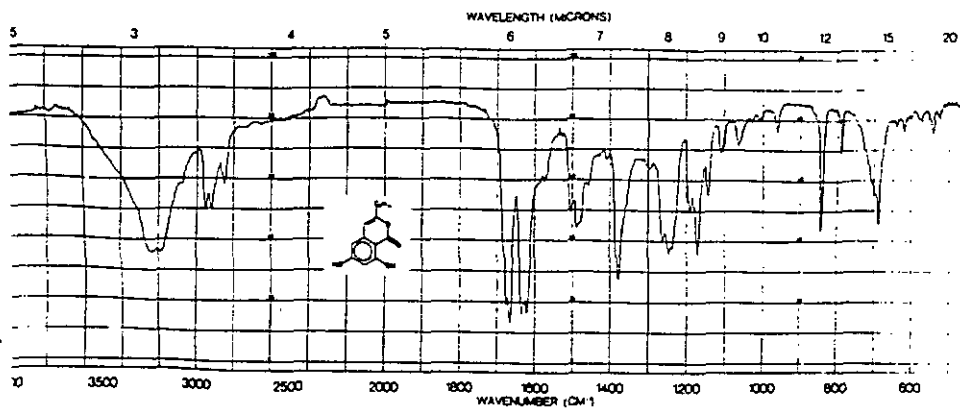
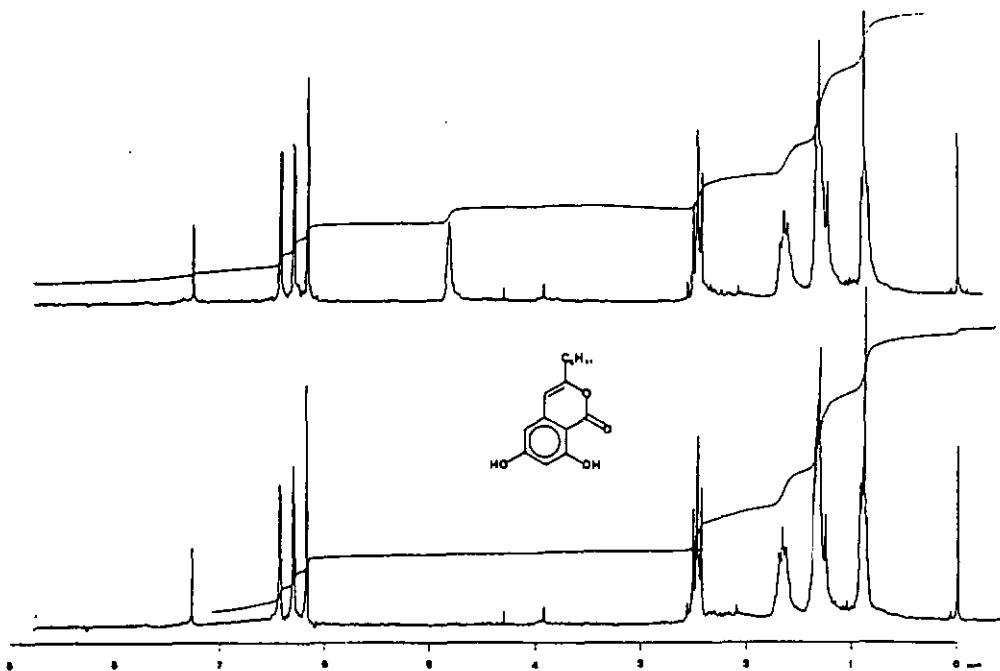
Les différents résultats spectroscopiques nous indiquent que F1 est l'olivétionide décrit dans la littérature [17]. Ce composé est formé à partir de l'acide physodique.

Analyses

^1H -RMN (CDCl_3 -200MHz). 0.9(t, 3H, CH_3CH_2), 1.33(m, 4H, CH_2CH_2)
1.67(q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.48(t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 6.18(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$)
6.30 et 6.44(2xd, 2x1H, 2xHAr, $J=2\text{Hz}$).

SM(m/z , I%). 249(17), 248($M+100$), 230(9), 215(9), 193(8),
192(68), 191(4), 177(20), 164(6), 163(24), 151(12), 150(98),
122(4), 121(34), 81(12), 69(14), 65(8), 43(1), 41(12).

IR(cm^{-1}): 3200 (large νOH), 1620 et 1670(νCO
lactone conjuguée), 1665($\nu\text{C}=\text{C}$).



4.14 IDENTIFICATION DE F2

Le comportement chromatographique de F2 est très proche de l'acide physodique et de l'acide isophysodique.

Le spectre infra-rouge révèle la présence de groupes hydroxyles, 3500,3280cm⁻¹ (νOH), de méthyle et méthylène 2960,2850cm⁻¹ (νasCH₃, et νsCH₂ resp.) et d'une cétone conjuguée 1685cm⁻¹ (νCO).

Le spectre ¹H-RMN indique la présence de deux chaînes aliphatiques en C₅H₁₁, dont les éléments présentent des déplacements chimiques nettement différents. Nous observons d'autre part un groupe méthoxy. La région comprise entre 6 et 6.5ppm comprend 5 protons. Par découplage nous identifions deux systèmes AB résultant du couplage de protons aromatiques en position meta l'un de l'autre (6.06 et 6.40 ppm, J=3Hz et 6.37 et 6.45 ppm, J=2Hz). Le singulet à 6.26ppm est attribué à un proton oléfinique.

Le spectre ¹³C-RMN découplé confirme la présence de deux chaînes aliphatiques, d'un groupe méthoxy ainsi que 5 carbones porteurs d'un proton. Les autres signaux sont des carbones quaternaires.

Le spectre de masse donne le pic moléculaire M⁺ à m/z 440 ainsi qu'une série de fragments à m/z 248,192,177,150. (fragments caractéristiques de l'olivétionide)

Ces différentes informations indiquent que F2 contient le fragment olivétionide. Le composé contient en plus un cycle aromatique avec deux protons en position meta, un groupe méthoxy, une chaîne aliphatique en C₅H₁₁. La dernière position sur le cycle aromatique est occupée par un fonction hydroxyle. (440-(248+174)=18).

Toutes ces informations amènent à postuler pour F2 la structure de la méthyl-2'-O physodone, provenant de la décarboxylation et de l'isomérisation de l'acide méthyl-2'-O physodique (D2).

Ce composé n'a pas encore été décrit dans les lichens, mais la présence de l'acide correspondant, que nous avons isolés (D2), est citée dans Pseudoevernia-furfuracea [2].

Analyses

F: 198 °C

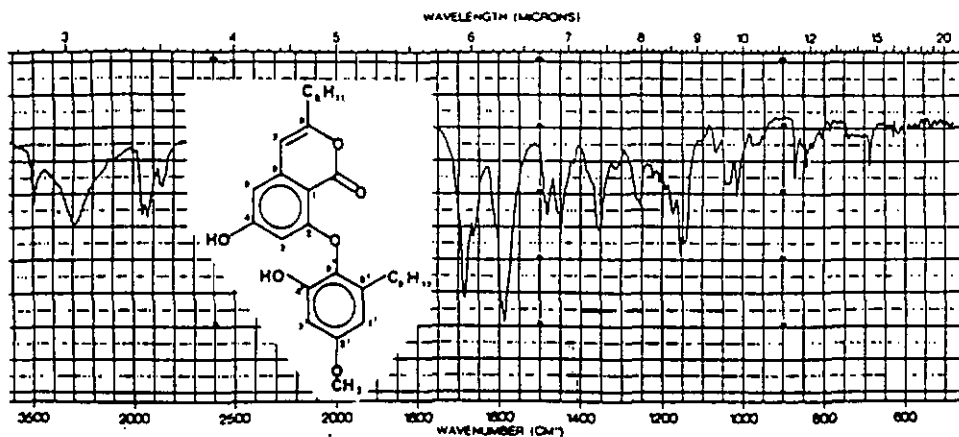
¹H-RMN (CD₃OD -200MHz). 0.79(t,3H,CH₃CH₂),0.94(t,3H,CH₃CH₂),

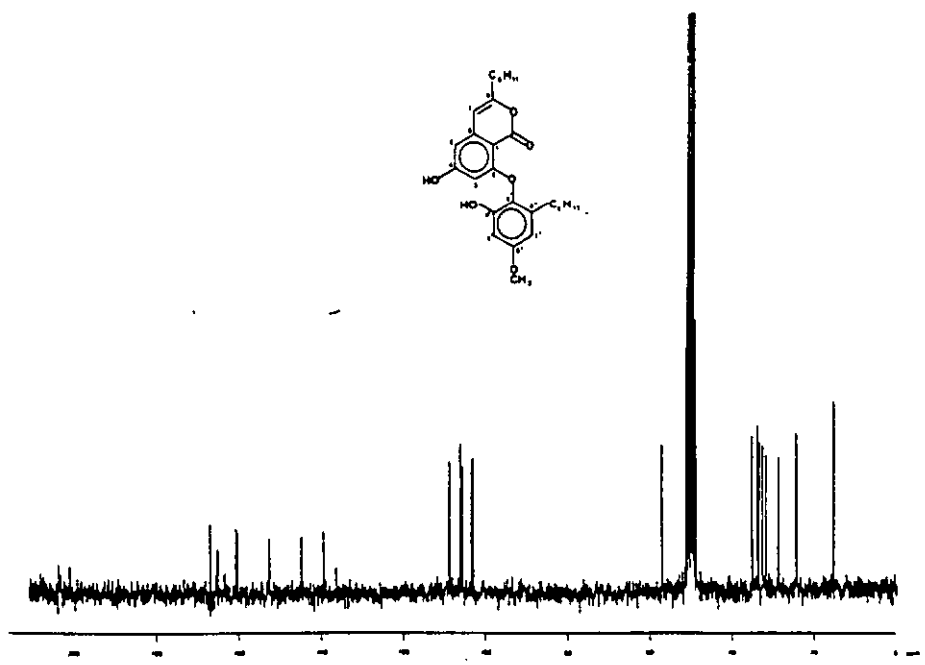
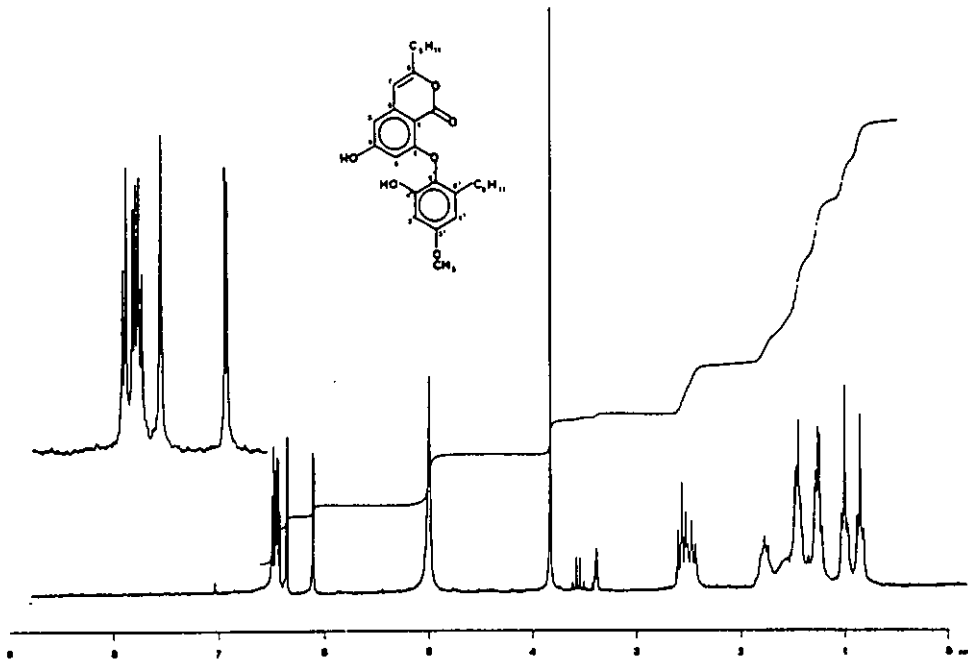
1.20(m, 4H, CH₂CH₂), 1.39(m, 4H, CH₂CH₂), 1.73(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂),
 2.41 et 2.51(2t, 2x2H, CH₂CH₂Ar et CH₂CH₂C=C), 3.78(s, 3H,
 OCH₃), 6.06 et 6.40(2d, 2x1H, 2xHAr, J=3Hz), 6.26(s, 1H, C=CH),
 6.37 et 6.45(2d, 2x1H, 2xHAr, J=2Hz).

¹³C-RMN (CO₃OD -50.29Hz). 14.2, 23.2, 23.4, 27.6, 30.7, 31.5,
 32.3, 32.8, 34.0(C α -CE et C α' -C ϵ' chaines aliphatiques),
 56.0(methoxy en C2'), 104.4(C3'), 101.9(C3), 102.3(C5),
 105.0(C7 et C1), 107.7(C1'), 135.2(C6'), 138.4(C5'),
 143.7(C6), 151.6(C2'), 164.2(C4'), 159.3(CO lactone),
 159.7(C8), 162.4(C2), 166.0(C4).

SM(m/z, IX). 442(10), 441(47), 440(M⁺ 100), 425(5), 384(14),
 369(5), 249(10), 248(8), 232(12), 193(8), 192(22), 177(8),
 176(17), 164(6), 163(10), 150(14), 147(8), 138(9), 137(15),
 136(8), 135(6), 134(34), 105(11), 91(6), 69(8), 57(9), 55(9),
 43(17), 41(18).

IR(cm⁻¹): 3500(ν OH), 3280(ν OH intermoléculaire),
 1685(ν CO lactone conjuguée).





4.15 IDENTIFICATION DE I

Le composé est purifié dans le chloroforme à chaud. F: 250-254°C (décomposition).

Les essais d'hydrolyse (KOH dilué, H₂SO₄ à froid) suggèrent que I est une depsidone (pas de formation de composé monoarylé).

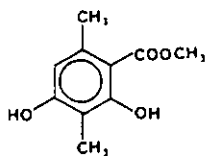
Le spectre infra-rouge révèle la présence de fonctions hydroxyles, 3400,3250cm (large, ν OH associé) et de carbonyles 1685cm (large, plusieurs bandes non résolues, ν CO), et 1620cm (ν CO, depsidone).

Le spectre ¹H-RMN dans le DMSO-d₆, présente uniquement des singlets. Nous distinguons 4 méthyles aromatiques (1.95, 2.10, 2.23, et 2.43 ppm), une fonction -OCH₃ (3.86 ppm), un méthylène (3.97 ppm), un proton aromatique (6.78 ppm), un aldéhyde (10.55 ppm) et plusieurs protons échangeables (singlets à 10.06 et 11.87 ppm).

Le déplacement chimique du méthylène (3.97 ppm) ne peut pas correspondre à celui d'un alcool ou d'un éther benzylique (ArCH₂OH, ArCH₂OR), généralement compris entre 4.5 et 5.5 ppm. Ce méthylène doit probablement relié des hétéroatomes ou des cycles aromatiques.

Par perméthylation nous pouvons mettre en évidence 5 protons échangeables (5 fonctions -OCH₃ en plus dans le spectre ¹H-RMN).

Le spectre de masse par impact électronique ne révèle pas de pic moléculaire. Nous avons principalement une série de fragments à m/z 196,164,136, qui sont caractéristiques du β -orcinolcarboxylate de méthyle. (fig. 1)



(fig. 1)

Le spectre ^{13}C -RMN indique la présence de 28 carbones. Le spectre partiellement découplé (off resonance) nous permet d'attribuer les signaux suivants:

méthyles aromatiques: 9.9,14.4,17.8,20.1 ppm

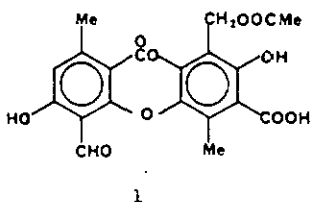
méthylène : 21.4 ppm

CH aromatique : 117.3 ppm

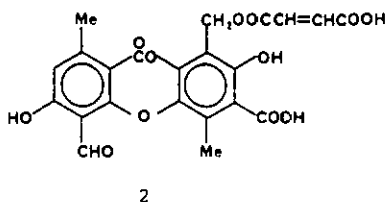
CHO aromatique : 191.7 ppm

On remarque comme dans le cas du spectre ^1H -RMN le déplacement chimique inhabituel du méthylène. En comparant ce déplacement avec celui de deux substances (1 et 2, fig. 2), nous pouvons exclure une fonction du type ArCH_2OCO .

(fig.2)



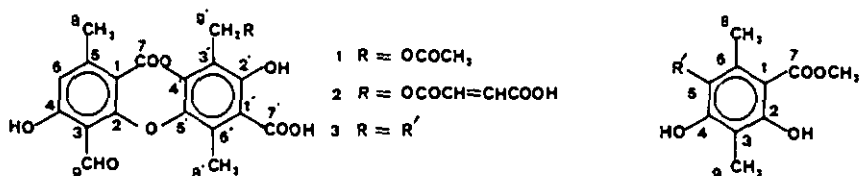
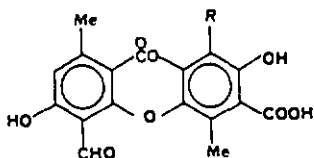
1:Acide physodalique



2:Acide fumarprotocétrarique

L'étude complète du spectre ^{13}C -RMN (à l'aide d'irradiations sélectives), et la comparaison des déplacements chimiques de substances connues [41], nous permet d'attribuer à l squelette suivant. (fig. 3)

(fig. 3)

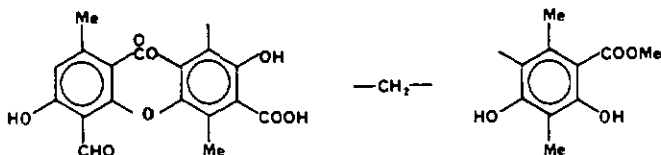


	2: FUMARPROTOCETRARIQUE } PHYSODALIQUE }			R' = H	3	R' = Cl
C-1	112.1	112.1	112.7	103.8	109.5	107
C-2	165.6	164	164	161.8	157.2	159.5
C-3	111.8	111.8	111.7	108.1	109.7	110.5
C-4	164.6	164	163.7	160	156.6	154.9
C-5	117.3	117.2	116.9	110.5	119.7	114
C-6	152.3	152.1	151.6	138.9	128.6	135.3
C-7	160.7	160.7	160.7	171.9	171.1	173
C-8	21.4	21.2	20.1	23.5	17.8	19.2
C-9	191.7	191.7	191.7	8	9.9	9.2
C-1'	115.4	115.8	118.5	COOCH ₃ 51.8	51.7	
C-2'	156.1	155.6	155.9			
C-3'	113.2	113.8	113.7			
C-4'	145.8	145.7	145.3			
C-5'	142.1	142.2	142.5			
C-6'	132.5	131.9	134.7			
C-7'	170.7	170.3	171			
C-8'	14.9	14.5	14.4			
C-9'	56.8	55.5	21.4			

Sur les 11 signaux restants 10 sont attribués à l'unité β -orcinolcarboxylate de méthyle, identifié en spectrographie de masse, et 1 au méthylène.

Nous avons à ce stade de l'analyse déterminé les unités suivantes. (fig. 4)

(fig. 4)



Ces unités nous donnent la composition chimique probable pour I: $C_{28}H_{24}O_{12}$.

On remarque que le déplacement chimique de tous les carbones concordent bien avec les unités identifiées. (voir tableau fig. 3) Une petite différence apparaît au niveau du carbone porteur du reste R' .

Afin de prouver que la liaison entre l'unité depsidone et le β -orcinolcarboxylate de méthyle est réalisée uniquement par le pont méthylène sans hétéroatome, nous avons eu recours à une analyse C,H,N, laquelle nous donne la formule brute suivante: $(C_{14}H_{12}O_6)_n$. La comparaison de la composition chimique de I avec celle des unités identifiées nous permettra de trancher.

Afin de connaître le poids moléculaire de I nous avons eu recours à la spectrographie de masse par ionisation chimique. Cette méthode plus douce que l'impact électronique nous a permis de déduire le pic moléculaire. PM: 552.

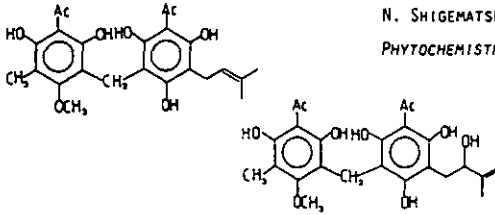
Connaissant cette masse nous pouvons déduire la composition chimique suivante pour I: $C_{28}H_{24}O_{12}$.

Ce résultat confirme la structure chimique déterminée par l'analyse 1H -RMN, ^{13}C -RMN, SM-IC, et démontre ainsi que le groupe méthylène relie directement les deux unités trouvées précédemment.

Le déplacement chimique inhabituel de ce groupe (1H -RMN et ^{13}C -RMN) est expliqué par le fait que celui-ci relie deux cycles aromatiques complètement substitués par des fonctions esters, hydroxyles, acides et méthyles.

Cette position particulière de la fonction méthylène a été observée plus tard pour d'autres composés possédant la même particularité que I. (fig. 5)

(fig. 5)



N. SHIGEMATSU, I. KOUHO ET N. KAWANO

PHYTOCHEMISTRY VOL. 22 NO. 1 PP 323-325, 1983

$$^1\text{H} \quad \delta_{\text{PPM}} \quad \text{CH}_2 = 3.73$$

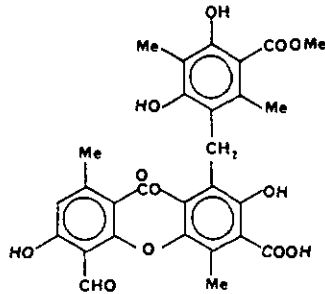
$$^{13}\text{C} \quad \delta_{\text{PPM}} \quad \text{CH}_2 = 16.1$$

$$^1\text{H} \quad \delta_{\text{PPM}} \quad \text{CH}_2 = 3.73$$

$$^{13}\text{C} \quad \delta_{\text{PPM}} \quad \text{CH}_2 = 17.1$$

Le composé ainsi identifié possède un substituant aromatique sur une unité depsidone. Il est l'unique composé de cette nature identifié à ce jour dans les lichens et dans la série des depsidones. Nous le nommons acide furfurique.(fig. 6)

(fig. 6)



Afin de prouver la structure de l'acide furfurique, nous avons effectué la synthèse d'un dérivé de cet acide que nous obtenons de la manière suivante.

L'acide furfurique est perméthylé avec l'iodure de méthyle en présence de K_2CO_3 dans le DMF sec à température ambiante. Le composé obtenu est réduit par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon. Cette dernière opération transforme l'aldéhyde en méthyle aromatique.

La concordance parfaite des analyses chromatographiques (CCM) et spectroscopiques (IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN), de ce dérivé avec celles du produit synthétisé (voir chapitre 7, justifie sans ambiguïté la structure proposée pour l'acide furfurique.

Analyses

Acide furfurique

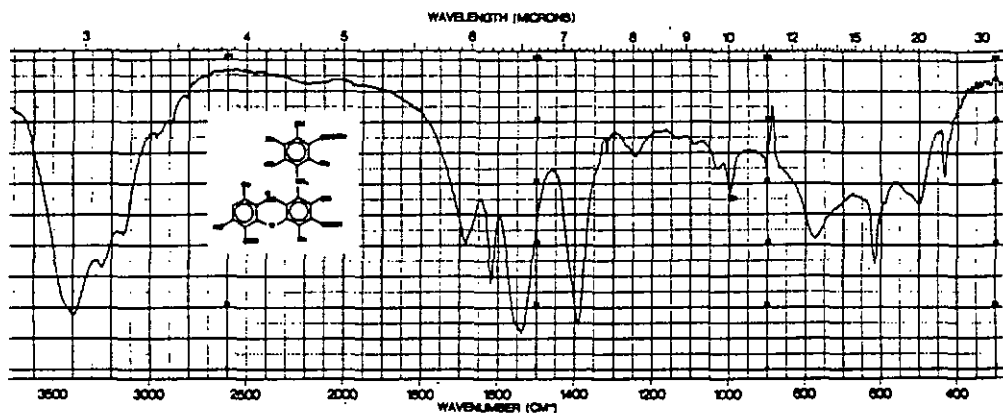
^1H -RMN (DMSO- d_6 200MHz). 1.96, 2.10, 2.23, 2.43, (4s, 4x3H, 4xCH₃Ar),
3.86 (s3H, CH₃OOC), 3.97 (s, 2H, ArCH₂Ar), 6.76 (s, 1H, HAr), 10.55 (s, 1H,
CHOAr), 10.06, 11.87 (2s, 2x1H, HOAr). (fig. 7)

SM (ionisation chimique) PM: 552 (fig. 8)

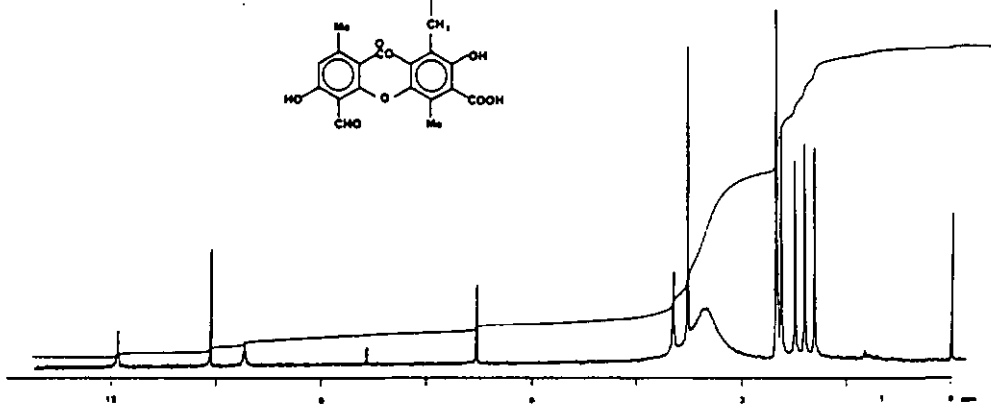
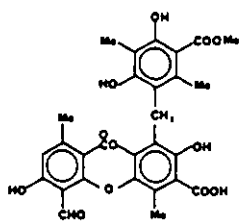
IR(cm^{-1}): 3400 et 3250 (large, ν OH), 1685 (large, ν CO acide,
ester, et aldéhyde), 1620 (ν CO depsidone). (fig. 9)

^{13}C -RMN (DMSO- d_6 50.29Hz). 9.9 (C9"), 14.4 (C8"), 17.8 (C8"), 20.1
(C8), 21.4 (C9"), 51.7 (Cester), 109.5 (C1"), 109.7 (C3"),
111.7 (C3), 112.7 (C1), 113.7 (C3"), 116.9 (C5), 118.5 (C1"),
119.7 (C5"), 128.6 (C6"), 134.7 (C6"), 142.5 (C5"), 145.3 (C4"),
151.6 (C6), 155.9 (C2"), 156.6 (C4"), 157.2 (C2"), 160.7 (C7),
163.7 (C4), 164 (C2), 171 (C7"), 171.1 (C7"), 191.7 (C9). (fig. 10)

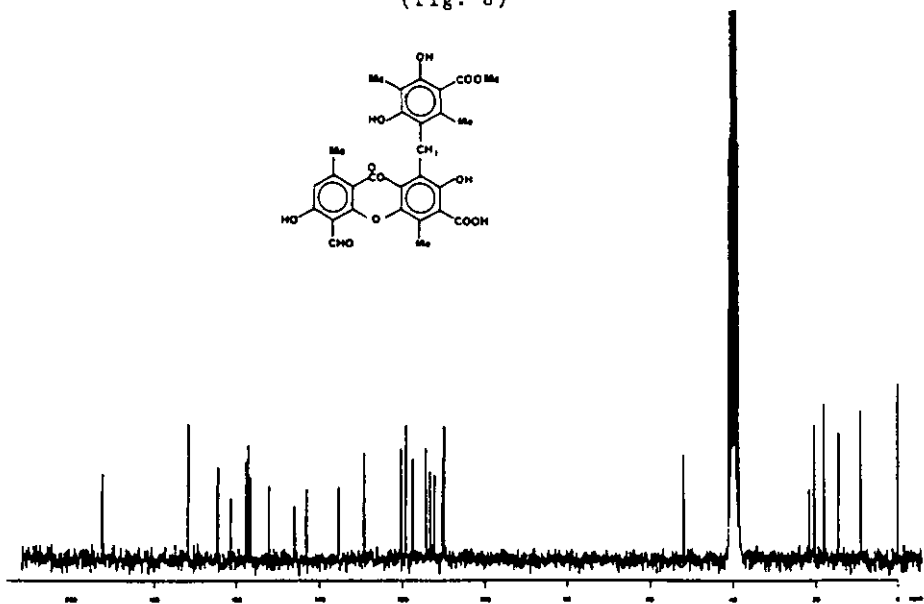
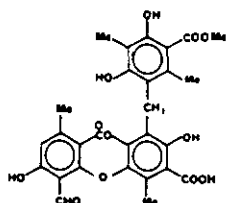
(fig. 9)



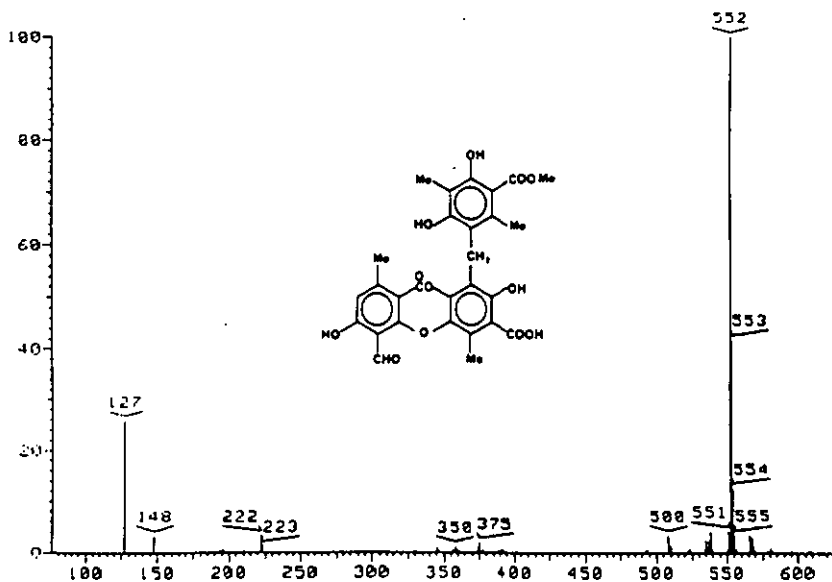
(fig .7)



(Fig. 8)



(fig. 10)



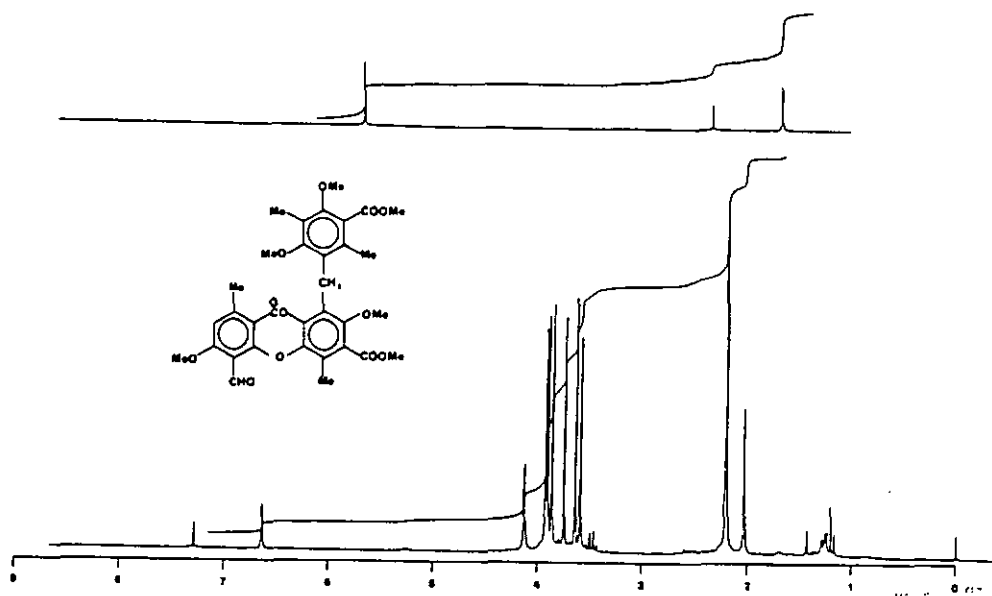
5-AUG-82 10:27 NEGATIVE UCI/METHANE, MAT212/SS200
ANALYSIS NAME: MHDCINEU.DA1;3 SPEC# 16 NORM: 0 /SCALE: 170352
DATE: AUG 05 82 15:30:41 V04.0

Acide furfurique perméthylé

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.04 (s, 3H, CH_3Ar), 2.20 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3\text{Ar}$), 3.58, 3.62, 3.74, 3.85, 3.90 et 3.93 (6xs, $6\times 3\text{H}$, $6\times\text{OCH}_3$), 4.13 (s, 2H, ArCH_2Ar), 6.63 (s, 1H, HAr), 10.66 (s, 1H, CHOAr). (fig. 11)

SM (ionisation chimique) : PM 622 (fig. 12)

(fig. 11)



(fig. 12)

HEWLETT/81DMR
FILE #1 DC10

(100, 10)

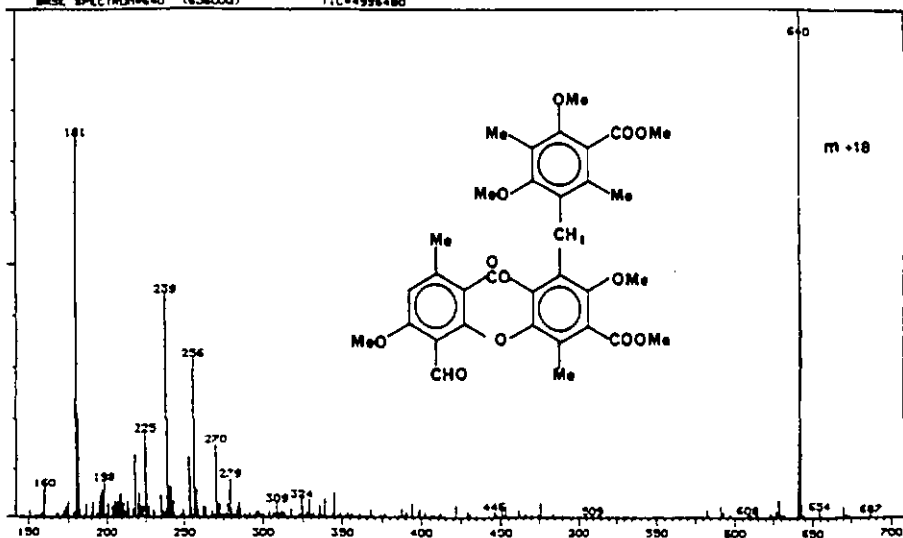
29-NOV-84
29-NOV-84

100% E26000 BY #00143.D
BASEC SPECTRUM#640 (E26000)

ECHANTILLON D DCI MMS POSITIF

TIC=4995480

SCAN#66-40



Acide furfurique perméthylé, réduit.

$^1\text{H-RMN}$ (COCl_2 -200MHz). 2.05(s, 3H, CH_3Ar), 2.19(s, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{Ar}$), 2.27(s, 3H, CH_3Ar), 2.36(s, 3H, CH_3Ar), 3.54, 3.55, 3.74, 3.83, 3.85, et 3.90(6xs, $6\times 3\text{H}$, $6\times\text{OCH}_3$), 4.11(s, 2H, ArCH_2Ar), 6.48(s, 1H, HAR). (fig. 13)

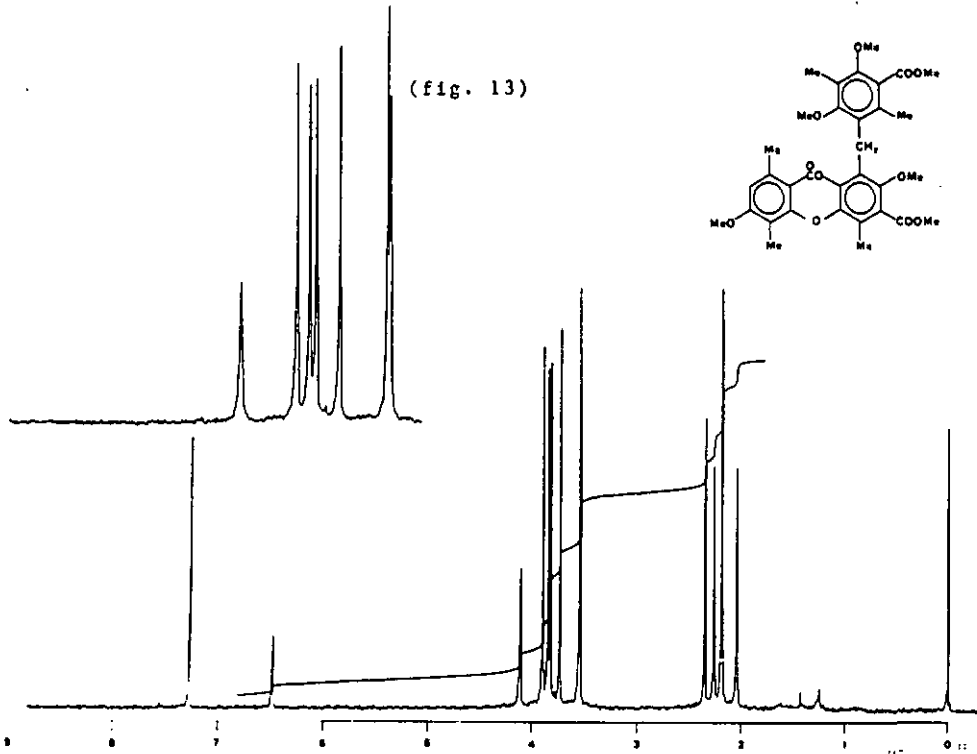
SM (ionisation chimique) : PM 608 (fig. 14)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 -50.29Hz) 9.76(q), 14.42(q), 16.76(q), 20.86(q), 22.68(τ), 51.96(q), 52.37(q), 55.84(q), 60.49(q), 61.64(q), 62.56(q), 109.94(d), 113.85(s), 114.85(s), 122.12(s), 125.39(s), 125.74(s), 126.07(s), 126.26(s), 128.11(s), 132.80(s), 142.34(s), 144.90(s), 146.92(s), 152.93(s), 154.85(s), 159.41(s), 160.46(s), 161.13(s), 162.31(s), 167.73(s), 169.21(s). (fig. 15)

La multiplicité des signaux est obtenue par le spectre partiellement découplé (off resonance).

IR(cm^{-1}): 2940(ν CH_3), 1730(ν CO, esters et depsidone) (fig. 16)

(fig. 13)



(fig. 14)

HERVAC/SIDAR
FILE #1 DC1C
ECHANTILLON 2

(100, 103)

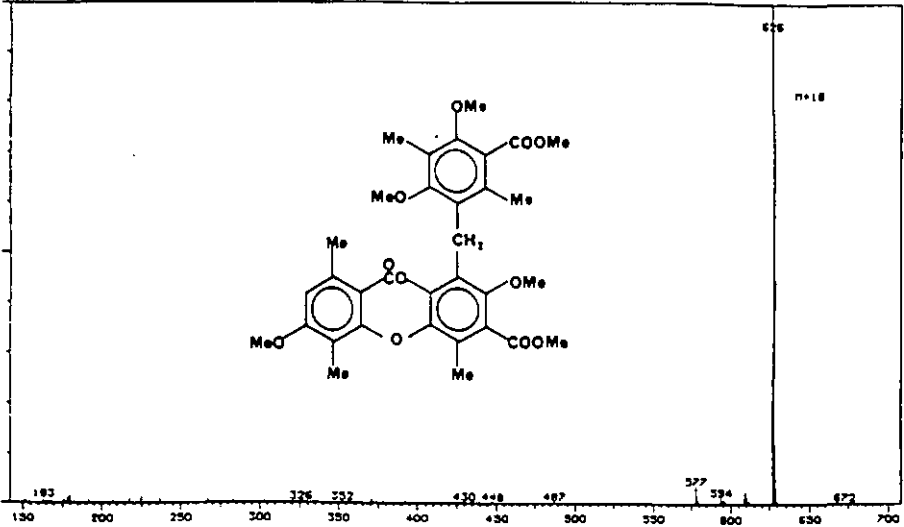
28-NOV-84
28-NOV-84

100% = 2279680 RT = 00149.5
BASE SPECTRUM = 626 (2279680)

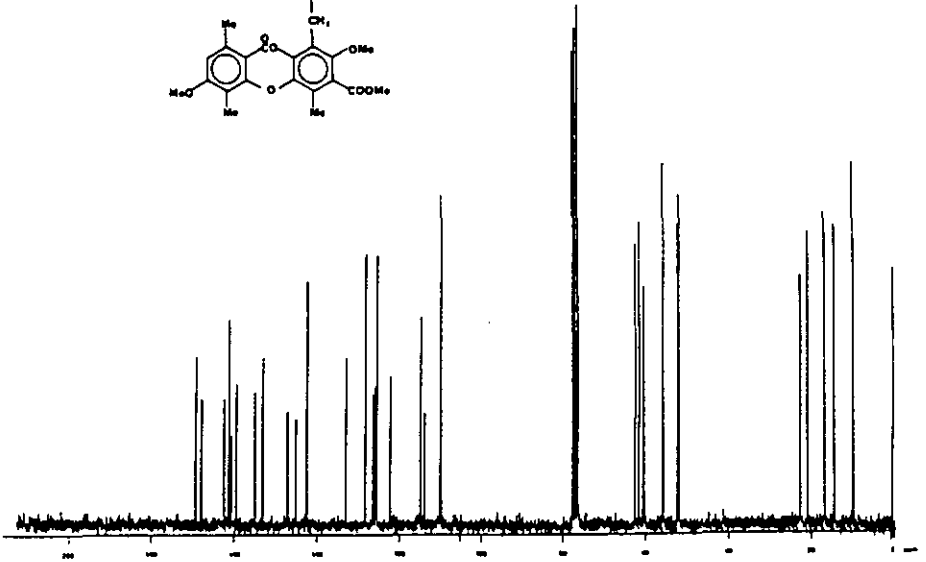
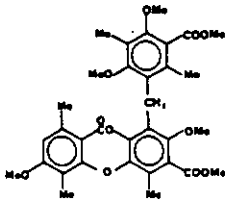
DC1 N#3 = ECHANTILLON C

TIC = 4819368

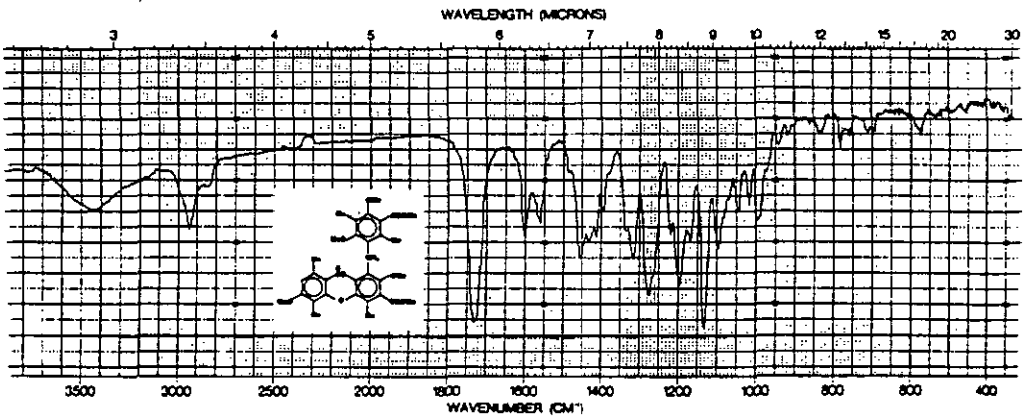
SCAN = 77-97



(fig. 15)



(fig. 16)



CHAPITRE 5

METHODOLOGIE DE LA SYNTHESE

5.1 INTRODUCTION

La synthèse des depsides et des depsidones requiert la condensation d'unités phénoliques polysubstituées. Lors de la synthèse et de la condensation de ces unités, il est souvent nécessaire avant d'introduire de nouveaux substituants sur les noyaux aromatiques de protéger certaines fonctions afin d'augmenter la réactivité d'autres sites et d'empêcher la formation de produits secondaires.

Nous allons présenter dans ce chapitre les méthodes les plus utilisées lors de la synthèse de nos intermédiaires.

5.2 PROTECTION ET REGENERATION

DES FONCTIONS PHENOLIQUES

La méthode la plus utilisée est la formation de l'éther benzylique. Cette réaction est réalisée à l'aide de bromure de benzyle en présence de K_2CO_3 , dans l'acétone ou le DMF anhydre.

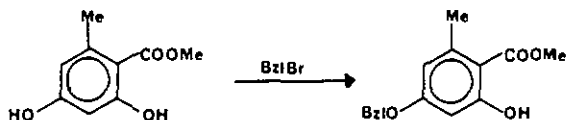
L'excès de réactif peut être éliminé par entraînement à la vapeur ou par chromatographie flash.

Dans certains cas (hydroxyle en ortho d'une fonction ester), il est nécessaire d'utiliser un excès de réactif et de

travailler à une température de 50-60 °C pour introduire le groupe protecteur.

Cette méthode peut ainsi servir à benzyler sélectivement les fonctions phénols. (schéma 11)

(Schéma 11)



Les phénols sont facilement régénérés à partir des éthers benzyliques par hydrogénolyse catalytique (H_2/Pd), généralement dans l'acétate d'éthyle.

Dans le cas où la formation d'un éther benzylique est déconseillée (réaction ultérieure incompatible avec cette fonction), il est possible de protéger les phénols sous forme d'éther méthylique.

Ceux-ci sont obtenus à l'aide d'iodure de méthyle en présence de K_2CO_3 dans l'acétone ou le DMF anhydre. Dans certains cas on peut utiliser le diméthylsulfate.

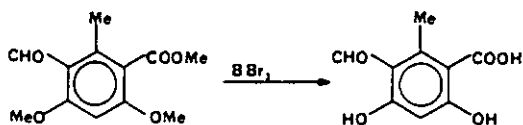
La régénération des phénols à partir des éthers méthyliques peut-être réalisée à l'aide de plusieurs réactifs [18]. Nous avons utilisé dans nos synthèses BCl_3 et BBr_3 .

BBr_3

Ce réactif transforme tous les éthers méthyliques en phénols sans distinction. Il est un réactif de choix pour les polyéthers aromatiques.

Il a l'inconvénient de réagir dans certaines conditions avec les esters. (schéma 12 [19])

(Schéma 12)

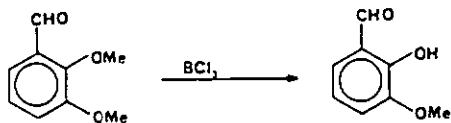


Ces réactions secondaires sont attribuées au fait que l'ester est stériquement encombré.

BCl₃

Ce réactif permet de déméthyliser sélectivement en ortho d'une fonction carbonyle. (schéma 13 [20])

(Schéma 13)



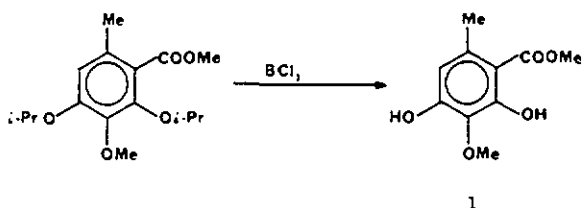
La déméthylation suit l'ordre de réactivité suivante.

aldéhyde > cétone > acide

D'autres éthers peuvent réagir avec BCl_3 : les éthers benzyliques, ou les éthers cycliques et, dans certains cas, les acétals et certains types d'ester. [18]

Dans nos synthèses nous avons aussi utilisé l'éther isopropylique comme groupe protecteur. Il a l'avantage de permettre très facilement la régénération de la fonction phénol sans que celle-ci soit en ortho d'une fonction carbonyle. (schéma 14)

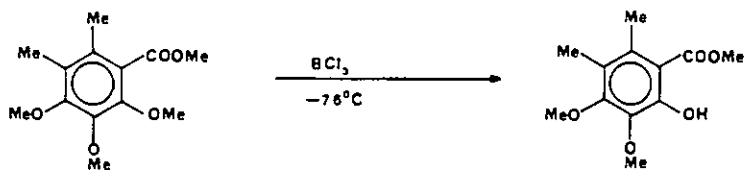
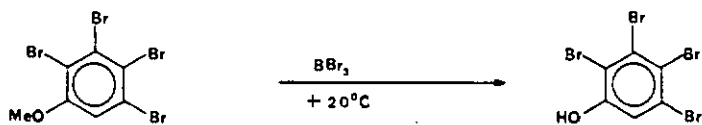
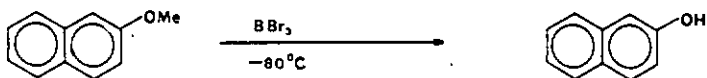
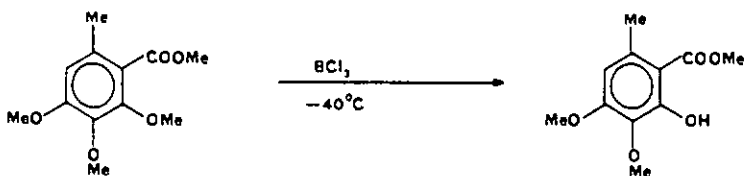
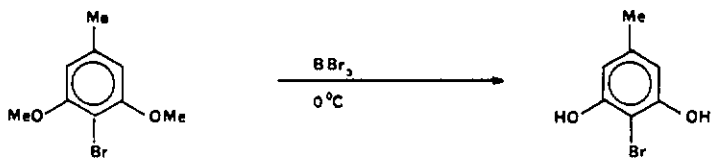
(Schéma 14)



Cette méthode nous a permis d'obtenir le composé (1), sans affecter ni l'éther méthylique, ni l'ester.

Pour les deux réactifs, BBr_3 et BCl_3 , ce sont les conditions de la réaction, solvant, température, quantité de réactif, qui permettent d'obtenir le résultat désiré sans affecter d'autres fonctions. (schéma 15 [21][22][23])

(Schéma 15)

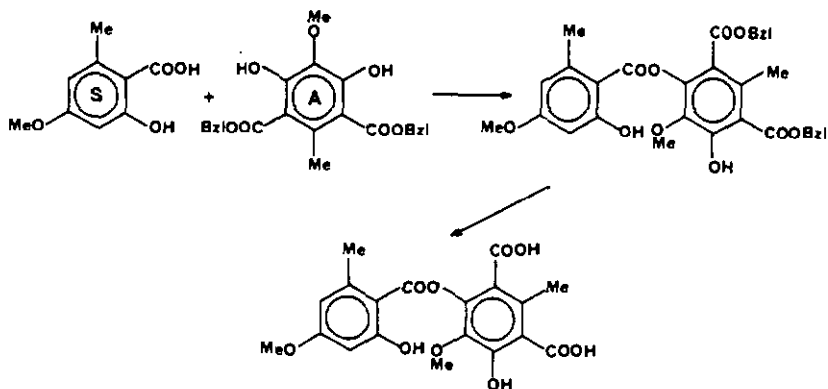


5.3 PROTECTION ET REGENERATION DES ACIDES

ET DES ESTERS BENZOÏQUES

Lors de la synthèse des depsides, les fonctions acides sont facilement protégées sous forme d'esters benzyliques, que l'on régénère en même temps que les éthers benzyliques par réduction catalytique. (schéma 16)

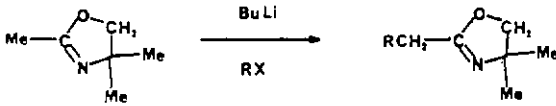
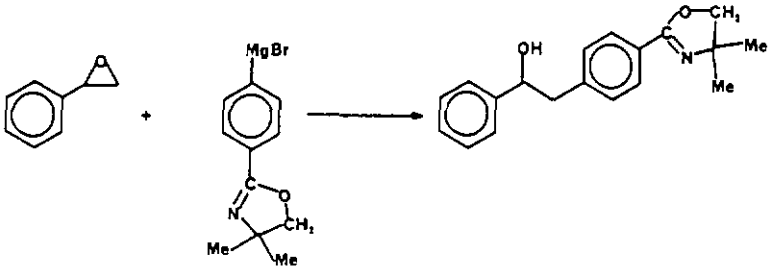
(Schéma 16)



Dans les premiers essais de synthèse de la depsidone (chapitre 7), nous avons effectué une réaction de Grignard. La présence d'un ester aurait pu gêner et produire des composés secondaires.

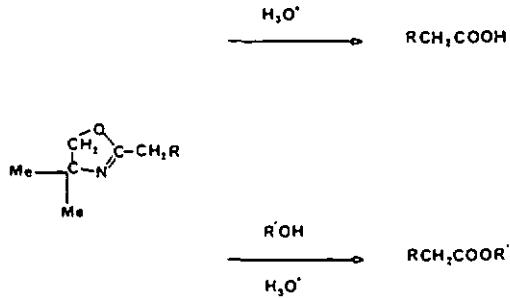
Nous avons protégé la fonction ester sous forme d'une oxazoline. A.I. Meyers [24] a démontré l'utilité de ce groupe protecteur vis à vis des réactifs de Grignard et des organolithiens. (schéma 17 [24])

(Schéma 17)

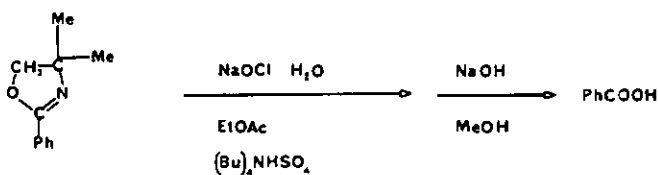


A partir des oxazolines on peut régénérer la fonction acide ou ester. (schéma 18 [24][25])

(Schéma 18)

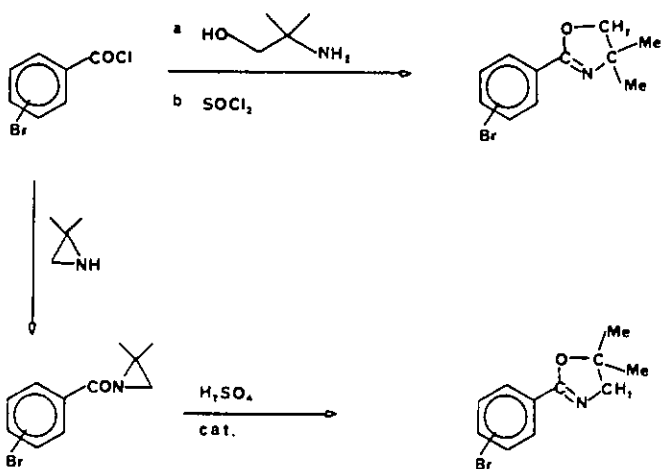


(Schéma 18 suite)



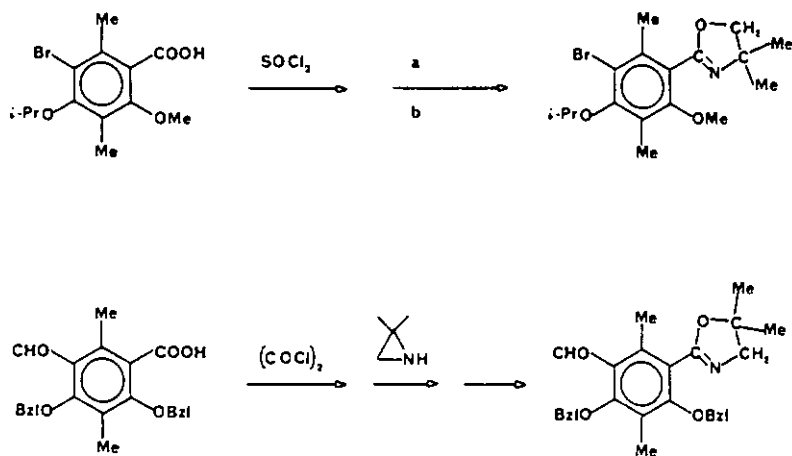
L'obtention des oxazolines peut se faire par deux voies.
(schéma 19 [24])

(Schéma 19)



Dans nos essais nous avons utilisé les deux méthodes.
(schéma 20)

(Schéma 20)



Dans le cas où le noyau aromatique possédait une fonction aldéhyde, nous avons eu recours à la seconde méthode, car le chlorure de thionyle utilisé dans la première réagissait avec l'aldéhyde.

5.4 OXYDATION DES ALDENYDES

5.4.1 Conversion en acide

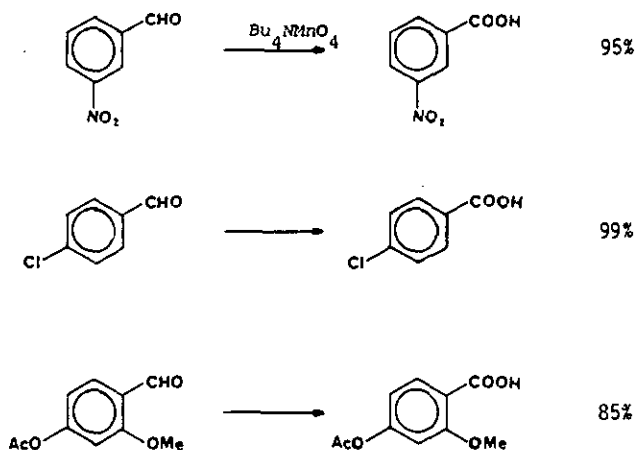
KMnO₄ et NaClO₂

Le permanganate de potassium est souvent utilisé en chimie organique comme oxydant. Généralement la réaction a lieu en solution aqueuse. Le désavantage de cette méthode réside dans le fait que les composés organiques sont souvent peu solubles dans l'eau, entraînant une réaction lente.

Du fait qu'il est utilisé en grand excès, il favorise la formation de produits secondaires avec pour conséquence une diminution du rendement de la réaction.

M.V. Sargent [26] propose une méthode permettant de pallier ces inconvénients. Il effectue la réaction dans la pyridine, en utilisant comme oxydant du permanganate de tétrabutylammonium. Par cette voie il obtient ainsi de bons rendements. (schéma 21 [26])

(Schéma 21)

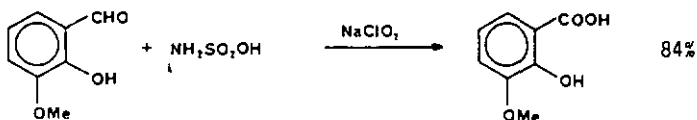


Cette méthode a été utilisée avec nos substrats, avec des rendements variables. Nous avons alors utilisé une méthode développée par B.O. Lindgren et T. Nilson [27], qui donne d'excellent résultat.

Ces auteurs proposent comme oxydant le chlorite de sodium. (NaClO_2) Cependant d'autres auteurs [28] ont étudiés l'oxydation avec ce même réactif et obtiennent un mélange complexe de produits d'oxydation. La formation de dioxyde de chlore pendant la réaction, en est la cause.

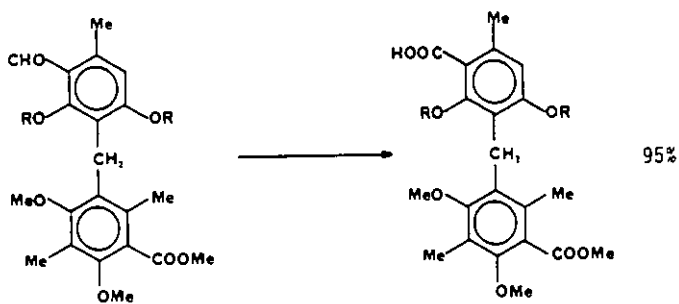
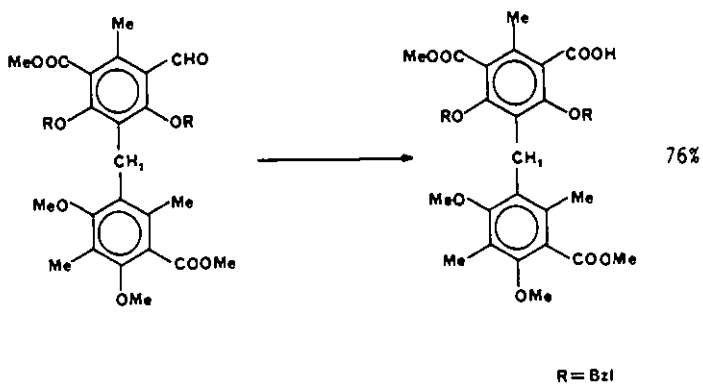
En ajoutant au mélange réactionnel un capteur de chlore, de l'acide sulfamique en excès, B.O. Lindgren et T. Nilson, ont oxydés des aldéhydes avec de bons rendements sans réaction secondaire. (schéma 22 [27])

(Schéma 22)



Nous avons utilisé cette méthode avec succès. La réaction se déroule rapidement, l'isolement des composés est facile, et les rendements sont élevés. (schéma 23)

(Schéma 23)



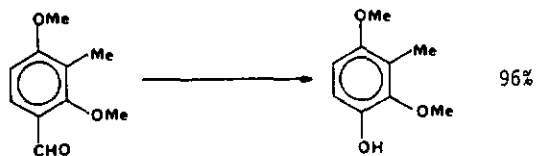
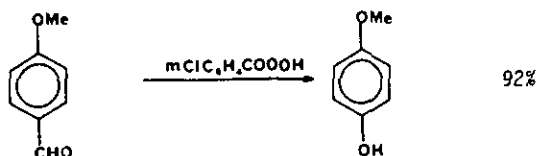
5.4.2 Conversion en phénols par oxydation

de Baeyer-Villiger

Généralement cette oxydation se fait avec l'acide peracétique, dans des conditions variables [29]. Les rendements sont souvent faibles.

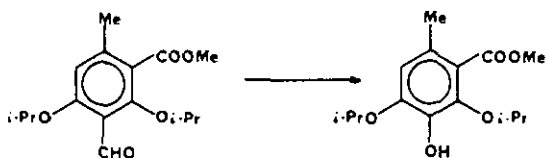
L.M. Godfrey et autres [29] proposent de réaliser cette oxydation par l'acide meta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane à reflux. Le formiate formé est hydrolysé dans une solution de NaOH à 10%. Ils obtiennent ainsi les composés suivants: (schéma 24 [29])

(Schéma 24)



Nous avons dans notre cas oxydé le substrat suivant: (schéma 25)

(Schéma 25)



5.5 FORMYLATION

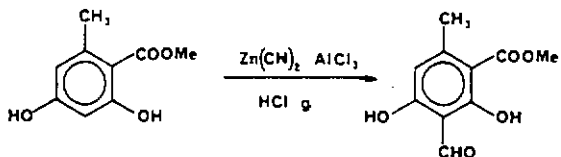
Il existe une grande variété de méthode permettant l'introduction d'un aldéhyde sur un noyau aromatiques. Nous en avons utilisé quatre .

5.5.1 Méthode de Gattermann modifiée [30]

Cette méthode consiste à traiter le composé phénolique avec du cyanure de zinc et de l'acide chlorhydrique gazeux en présence de chlorure d'aluminium.

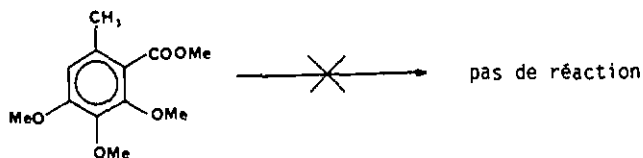
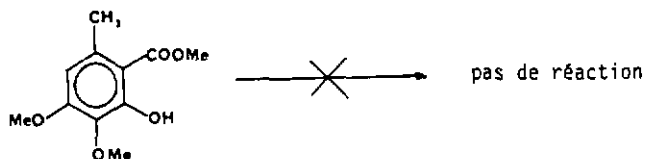
L'aldéhyde est introduit sur un noyau aromatique activé par des fonctions hydroxyles. (schéma 26)

(Schéma 26)



Si le noyau aromatique n'est pas suffisamment activé, la réaction donne des rendements faibles. La formation de produits secondaires devient prépondérante. (schéma 27 [21])

(Schéma 27)

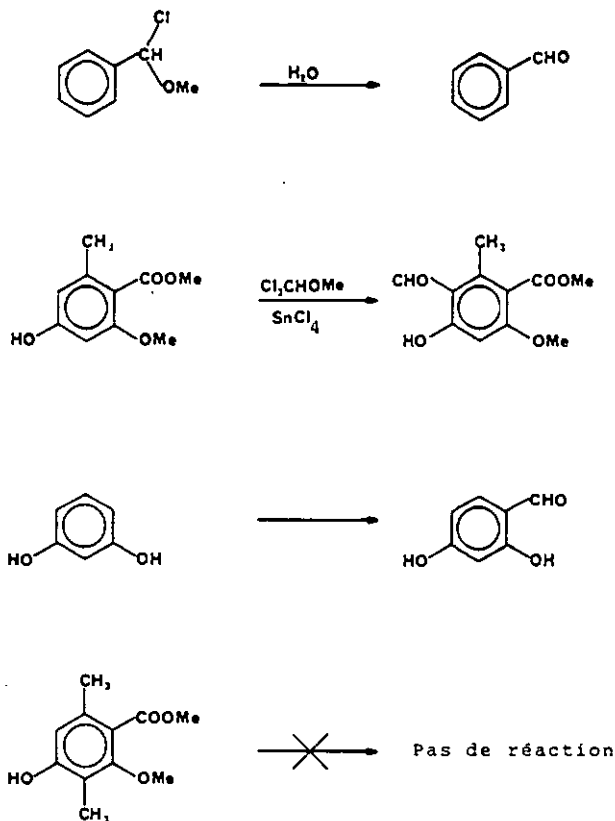


T. Sala et M.V. Sargent précisent [31] que les dérivés méthylés des phénols subissent une déméthylation en présence d' AlCl_3 .

5.5.2 Cl₂CHOCH₃/TiCl₄ ou SnCl₄

La formylation avec l'ether méthyldichlorométhyle a lieu en présence de catalyseurs de Friedel-Craft. Les plus utilisés sont SnCl₄ et TiCl₄. Les intermédiaires sont des α alkoxybenzyles décomposés par l'eau en aldéhydes. (schémas 28 [32][31])

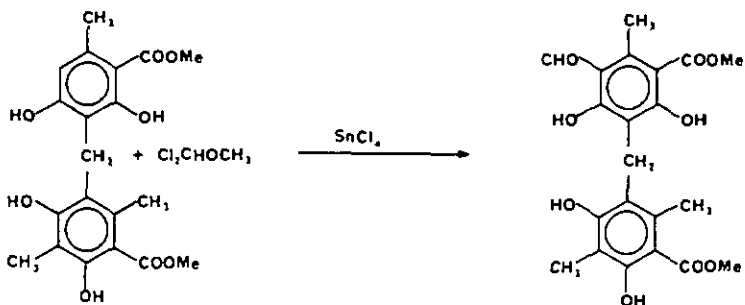
(Schéma 28)



Ces réactions se déroulent à basse température (-30 à -80°C) dans le dichlorométhane.

Généralement on additionne l'alkyléther à froid au substrat en solution dans le dichlorométhane contenant SnCl₄ ou TiCl₄. Dans la synthèse d'un de nos intermédiaires, nous avons préféré additionner SnCl₄ sur le substrat mélangé à l'alkyléther. En effet, l'inverse conduisait à la formation de produits secondaires provenant de la rupture du substrat en deux unités aromatiques. (schéma 29)

(Schéma 29)

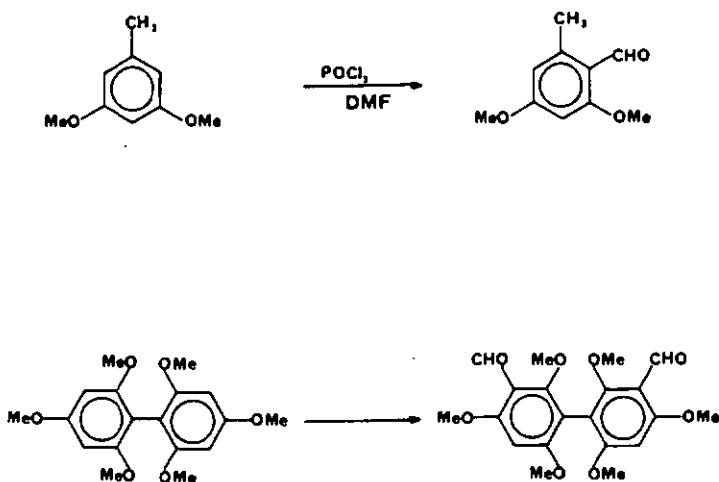


5.5.3 Réaction De Vilsmeier-Haack

POCl₃ / DMF

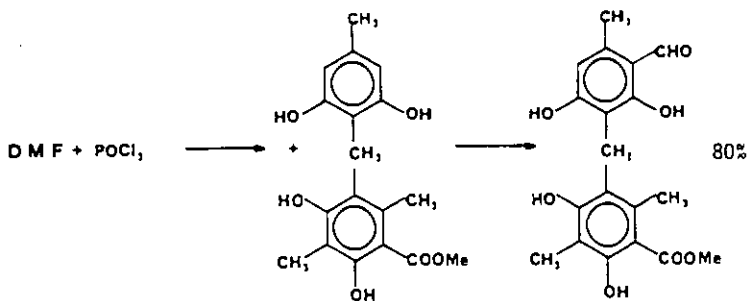
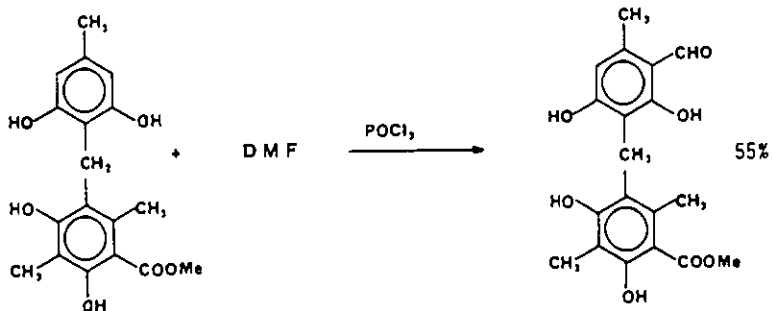
Cette réaction est couramment utilisée pour la formylation des phénols, ainsi que de leurs dérivés méthoxylés. Le substrat est mélangé au DMF préalablement refroidi à 0°C puis l'on ajoute POCl₃ fraîchement distillé. Après avoir agité le mélange réactionnel à température ambiante, l'hydrolyse aqueuse fournit l'aldéhyde. (schéma 30 [33][34])

(Schéma 30)



Dans notre cas nous avons préféré mélanger à 0°C POCl₃ et le DMF anhydre, et après dix minutes additionner notre intermédiaire. Cette façon de procéder augmente sensiblement le rendement de la réaction. (schéma 31)

(Schéma 31)



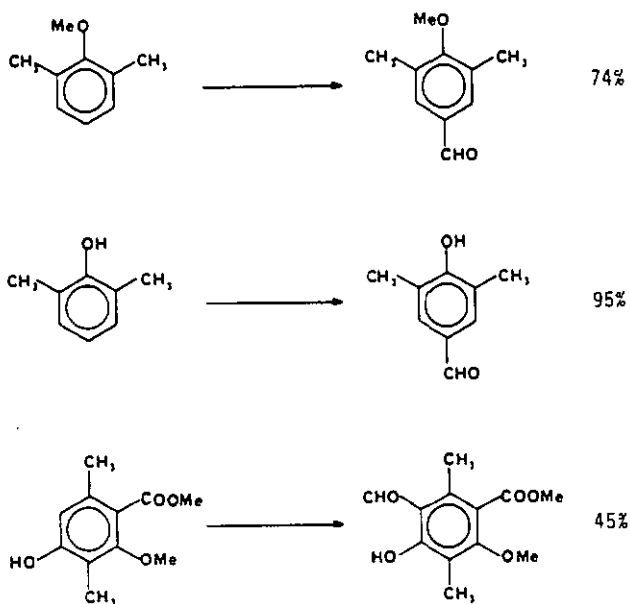
5.5.4 Réaction de Duff

Dans la réaction de Duff, l'hexaméthylènetétramine est généralement utilisée avec l'acide glycéroborique, afin de convertir en aldéhyde des composés aromatiques activés par des fonctions phénoliques.

Cette méthode est rigoureuse et les rendements généralement faibles.

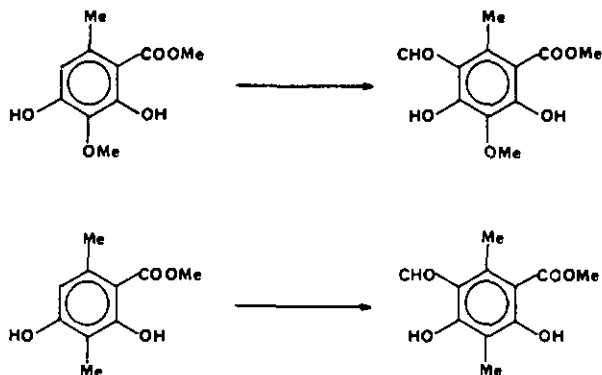
W.E. Smith [35] a modifié les conditions de la réaction en utilisant de l'acide trifluoroacétique. Il obtient ainsi un bon rendement et les composés sont isolés facilement. (schéma 32 [35][31])

(Schéma 32)



Dans le dernier exemple les auteurs [31] précisent que les méthodes décrites précédemment dans ce chapitre ne permettaient pas d'obtenir de produit formylé. Nous avons utilisé cette méthode de Duff modifiée avec succès dans la synthèse de deux de nos intermédiaires. (schéma 33)

(Schéma 33)

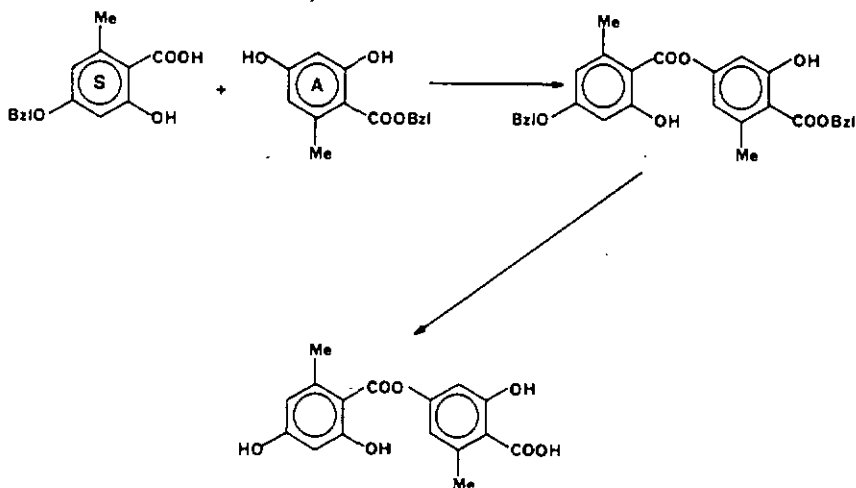


En résumé pour ce qui concerne la formylation de nos intermédiaires, nous avons à chaque fois essayé les quatre méthodes et utilisé celle qui donnait les meilleurs rendements et les produits les plus purs.

5.6 SYNTHESE DES DESPSIDES

La condensation a lieu entre deux unités aromatiques, l'une acide (S) et l'autre phénolique (A), en présence d'anhydride trifluoroacétique. Ces deux unités doivent être protégées sélectivement: les phénols sous forme d'éther benzyle et les acides en ester benzyle. (schéma 34)

(Schéma 34)

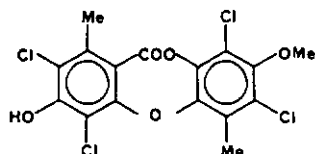


L'élimination des groupes protecteurs se fait ensuite par hydrogénolyse catalytique.

5.7 SYNTHÈSE DES DEPSIDONES

La synthèse des depsidones a été décrite dans la littérature par trois voies différentes.

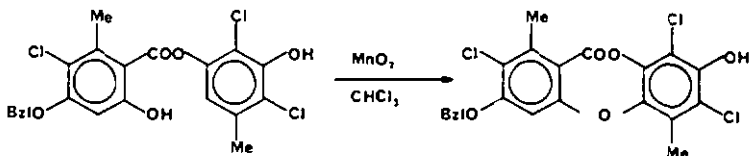
5.7.1 Synthèse de la diploïcine



Diploïcine

La synthèse de la diploïcine élaborée par W.D. Cillis [36] est réalisée par la fermeture oxydative d'un cycle à sept membres à partir du depside suivant: (schéma 35)

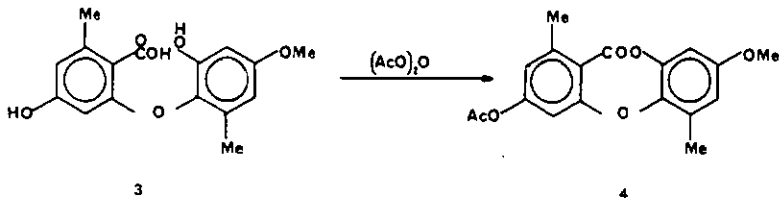
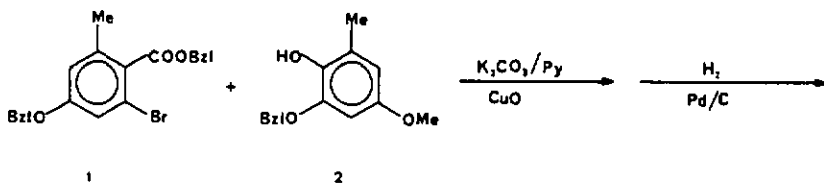
(Schéma 35)



Cette première méthode n'a pas été utilisée couramment par la suite car la fermeture est généralement difficile à effectuer.

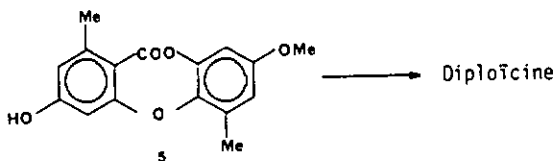
M.V. Sargent [32] propose une autre voie et réalise le pont éther entre les deux cycles aromatiques par une réaction d'Ullmann, au moyen de l'O-bromoester 1 et du phénol 2. (schéma 36)

(Schéma 36)



L'éther 3 obtenu est traité à chaud dans l'anhydride acétique pour fournir l'acétate 4. Ce composé, par traitement dans la pyridine à chaud, fournit l'hydroxydepsidone 5 qui par chloration donne la diploïcine. (schéma 37)

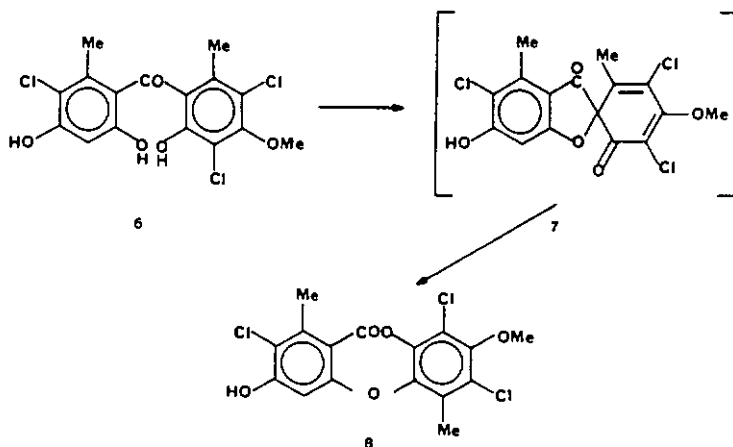
(Schéma 37)



Plus récemment T. Sala et M.V. Sargent [8] ont développé une nouvelle méthode de synthèse des depsidones, qui est actuellement la plus courante.

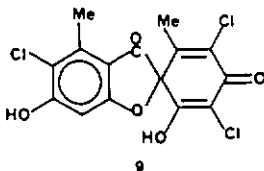
Elle comporte l'interconversion benzophénone - griaadiènedione - depsidone. Le traitement de la benzophénone 6 par $K_3Fe(CN)_6$ dans K_2CO_3/H_2O aboutit à la depsidone 8 par l'intermédiaire de la griaadiènedione 7. (schéma 38)

(Schéma 38)



Si la réaction a lieu brièvement (30a), la grisadiènesione peut-être isolée. Par contre si elle est prolongée pendant 15 minutes, on obtient un mélange de depsidone 8 et de grisadiènedione 9. (schéma 39)

(Schéma 39)



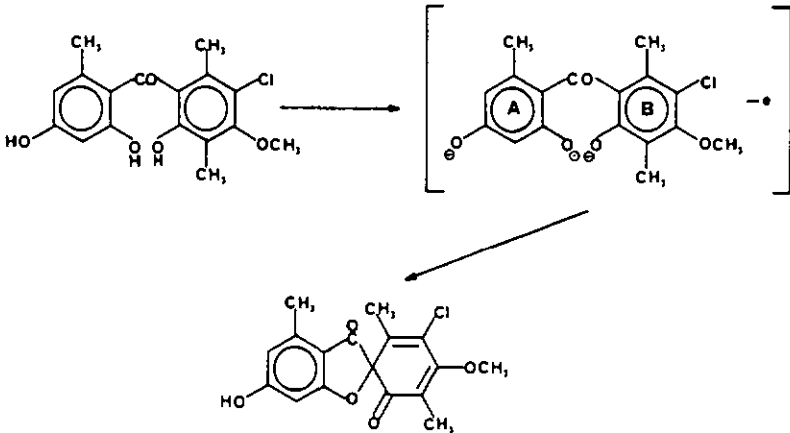
La grisadiènedione 9 sous forme linéaire, est incapable de se réarranger en depsidone dans le milieu réactionnel basique.

Différentes réactions [8] ont démontrée que le couplage oxydatif des benzophénones, pouvait aboutir directement aux la depsidones ou bien à l'une des deux grisadiènediones. Ces deux dernières peuvent être converties en depsidones par voie thermique. (chauffage à leur point de fusion ou à reflux en solution dans le diphenyléther)

La distinction entre les deux types de grisadiènedione est réalisée sur la base des spectres UV. [8]

Les auteurs [8] proposent un mécanisme radicalaire pour la formation des grisadiènediones. (schéma 40 [8])

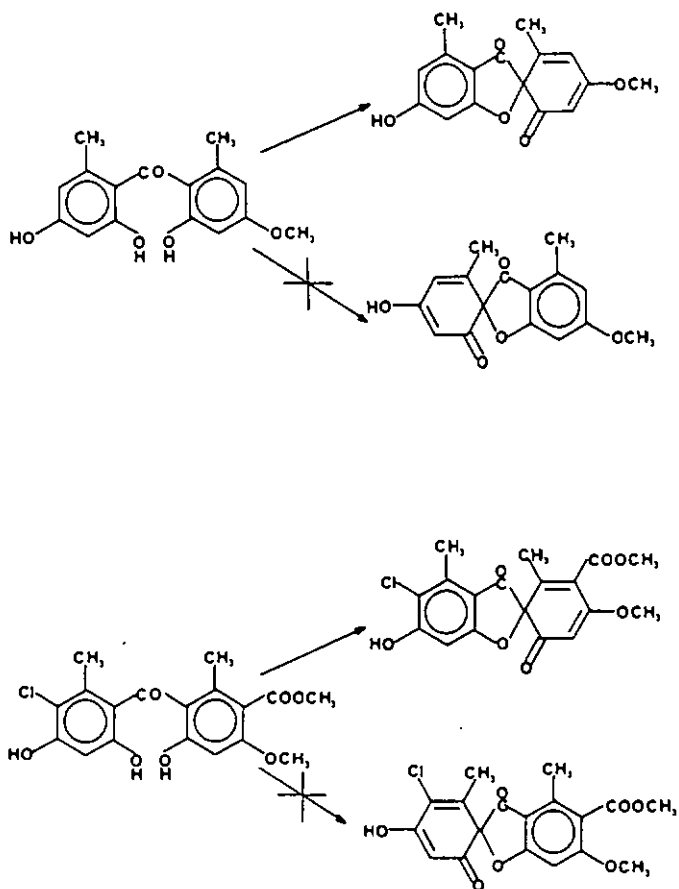
(Schéma 40)



Le radical phénoxy est situé en ortho de la fonction carbonyle, sur le cycle possédant les deux fonctions phénols. Le résultat du couplage oxydatif peut être expliqué par la différence du potentiel d'oxydation des ions phénolates en ortho du carbonyle. (schéma 40)

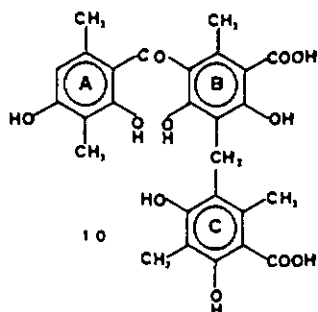
Plus particulièrement l'ion localisé sur le cycle A, possédant deux fonctions hydroxyles, doit avoir un potentiel inférieur à celui du cycle B possédant un hydroxyle et un méthoxy. Cette explication s'est avérée correcte dans plusieurs cas. (schéma 41 [8][37])

(Schéma 41)



En suivant cette méthode [8] nous avons dans le cadre de notre synthèse fait le couplage oxydatif avec deux benzophénones. (schéma 42 1er essais)

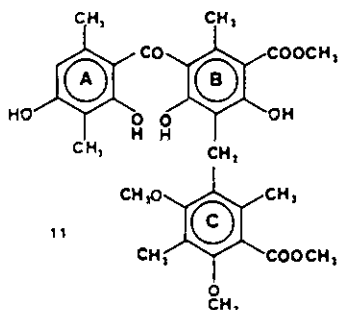
(Schéma 42)



Cette réaction nous a donné un mélange complexe de substances. Nous avons attribué ceci à la présence de deux fonctions hydroxyles sur le cycle C pouvant entrer en compétition avec ceux des cycles A et B (10).

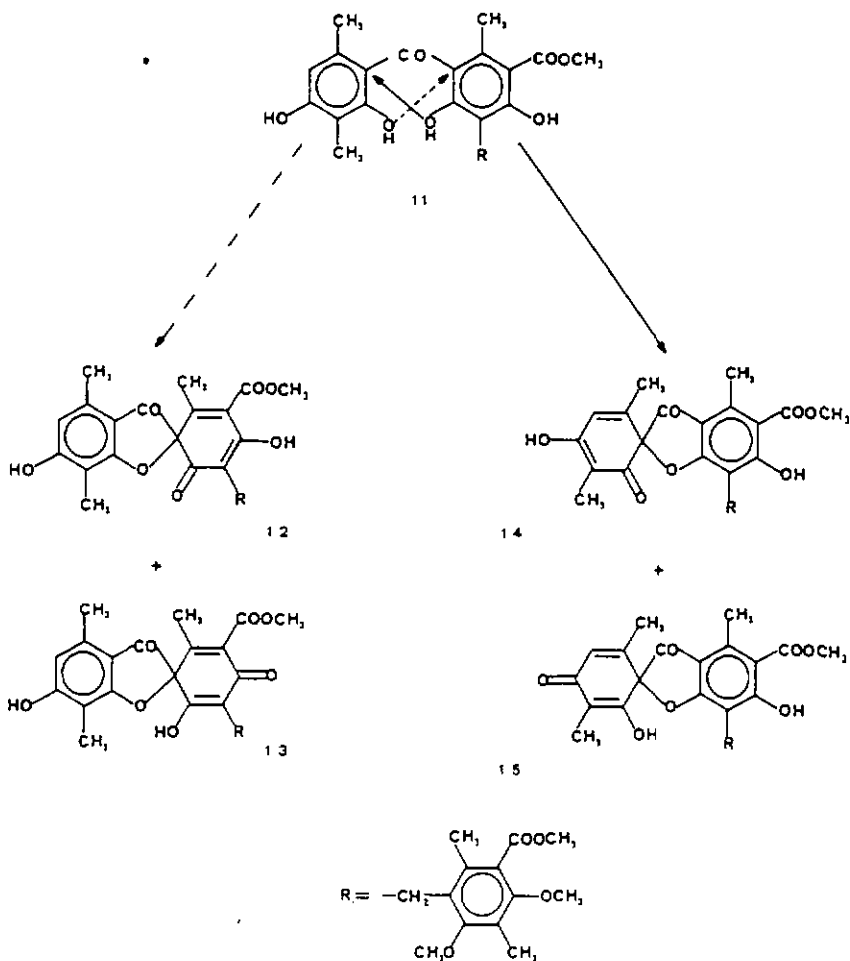
Nous avons pour pallier cet inconvénient refait la synthèse de la benzophénone en introduisant dès le début dans le cycle C des fonctions méthoxy. De cette façon, la benzophénone 11 est convertie sans formation de produits secondaires indésirés. (schéma 43)

(Schéma 43)



Remarquons que la benzophénone **11** possède sur les cycles A et B deux fonctions phénoliques, et pour cette raison on devait s'attendre à la formation de deux groupes de grisédiénediones, provenant de deux cas possibles lors du couplage oxydatif. (schéma 44)

(Schéma 44)

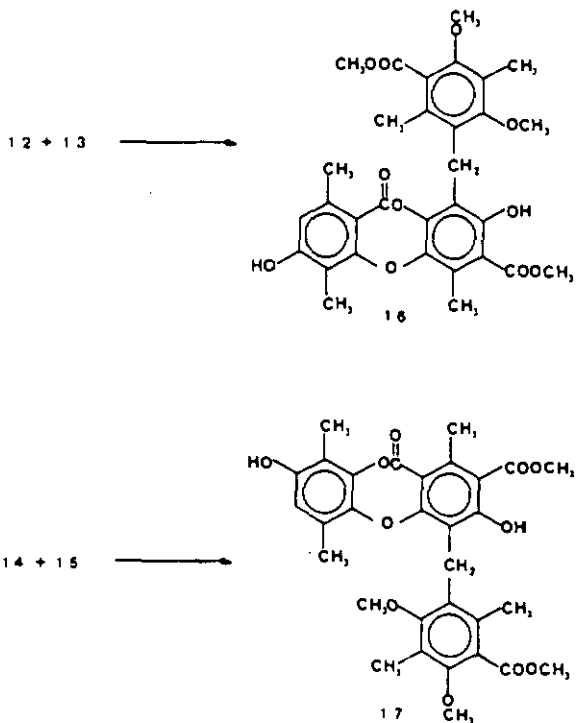


La distinction entre les grisadiènediones 12+13 et 14+15 est réalisée sur la base de leurs spectres $^1\text{H-RMN}$. En effet dans un cas (12+13) nous avons un seul méthyle oléfinique, et dans l'autre (14+15) nous en avons deux.

La distinction entre 12 et 13 ainsi qu'entre 14 et 15 peut-être faite à l'aide des spectres UV.

La différenciation est nécessaire, car nous obtenons après thermolyse des grisadiènediones 12+13 et 14+15 deux depaidones différentes. (schéma 45)

(Schéma 45)



Nous désirions obtenir que la depsidone 16.

La séparation du mélange réactionnel par chromatographie flash, nous a permis d'isoler la grisadiènedione 12. [¹H-RMN et UV en accord avec cette structure].

Le mélange restant n'a pas pu être séparé, mais l'analyse du spectre ¹H-RMN nous a permis de conclure qu'il était composé des grisadiènediones 14 et 15. [deux groupes de deux méthyles oléfiniques].

Le composé désiré (12) a été facilement converti en depsidone par thermolyse à son point de fusion.

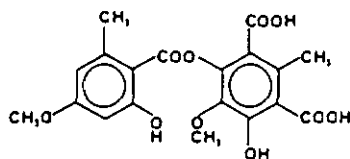
CHAPITRE 6

SYNTHESE DE L'ACIDE PRUNASTRIQUE

Dans sa thèse G. Nicollier [6] décrit l'isolement et l'identification d'une nouvelle substance depsidique.

Sur la base des données spectroscopiques et de dégradations chimiques, il propose la structure d'un acide 1 qu'il nomme acide prunastrique. (schéma 46)

(Schéma 46)

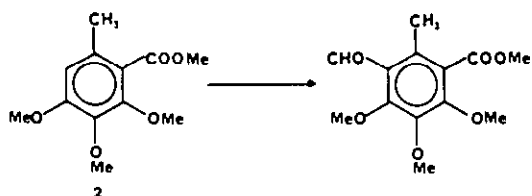


1

Sur la base d'essais préliminaires de l'auteur nous avons essayé de synthétiser ce depside afin de confirmer la structure proposée.

L'étape clef de cette synthèse consistait à formuler l'ester 2. (schéma 47)

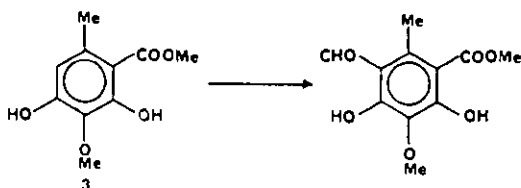
(Schéma 47)



Plusieurs méthodes de formylation du composé 2 ont été essayées [21], mais sans succès.

Nous avons alors choisi une autre voie de synthèse qui nous a permis d'aboutir à l'acide prunastrique. Le point crucial demeurant toujours la formylation. (schéma 48)

(Schéma 48)



Notons que le composé 1 diffère du précédent 2, par la présence de deux fonctions hydroxyles, une en para et l'autre en ortho du site à substituer.

La présence de ces deux fonctions active la position qui doit être formylée sur le noyau aromatique.

La synthèse de l'acide prunastrique est résumée dans le schéma 49.

L'orsellinate de méthyle (4) est converti en haematomate de méthyle par une réaction de Gattermann [30]. L'introduction sélective du groupe méthoxy en position 3 (9), est obtenue par le procédé suivant.

Les fonctions phénoliques du composé aldéhydique 5, sont protégées sous forme d'éther isopropylique. L'oxydation de Bayer-Williger de l'aldéhyde 6, conduit au phénol 7 qui par traitement avec l'iodure de méthyle donne l'ester 8.

Cet ester 8 est transformé par BCl_3 en une substance phénolique 9 possédant le groupe methoxy en position 3.

La formylation de 9 est alors aisément réalisée par la méthode de Duff modifiée [35] 10. (Rdt 91.3%).

Le phénol 10 protégé sous forme d'éther isopropylique est oxydé en acide 12 avec $NaClO_2$ en présence d'acide sulfamique.

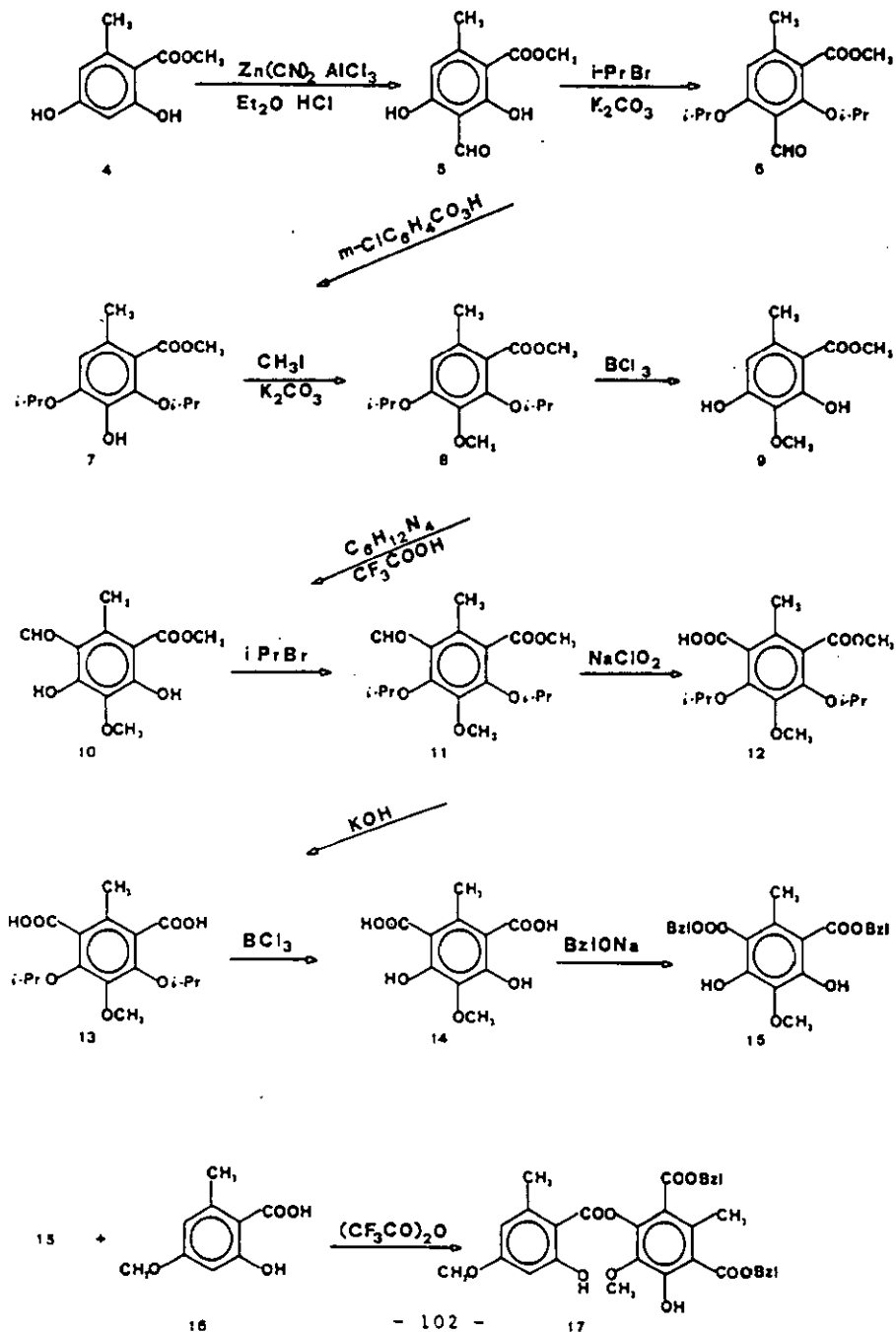
Par saponification et élimination des groupes isopropyles, nous obtenons le diacide 14. Celui-ci est transformé en ester benzylrique 15, et par condensation avec l'acide évernalnique (16), nous obtenons le depside 17. Après réduction catalytique nous isolons l'acide prunastrique (1).

L'analyse spectroscopique (IR, 1H -RMN) du produit de synthèse, ainsi que sa stabilité vis-à-vis des solvants organiques, diffèrent de celle du produit naturel.

Au vu de ces résultats nous pouvons affirmer que le produit isolé par G. Nicollier, ne possède pas la structure proposée.

N'ayant plus à disposition la substance naturelle, nous avons essayé [38] d'isoler ce composé à partir d'extrait frais de mousse de chêne (*Evernia prunastri*), mais sans succès. Nous n'avons donc pas pu réviser la structure de ce composé.

(Schéma 49)



Les modes opératoires des différentes étapes conduisant aux intermédiaires de cette synthèse sont les suivants.

6.1 Synthèse du formyl-3 dihydroxy-2,4 méthyl-6

benzoate de méthyle. (5)

A 45 g d'orsellinate de méthyle (4) (0.247 mol) et 87 g de $Zn(CN)_2$ (0.741 mol) dans 700 ml d'éther anhydre sous azote est additionné à 0°C pendant 1.5 heures goutte à goutte, 100g d' $AlCl_3$ dissous dans 500 ml d'éther sec.

Le mélange est ensuite saturé avec de l'acide chlorhydrique gazeux sec et laissé 24heures à température ambiante sous azote. L'excès de HCN est piégé dans une solution de NaOH.

La solution obtenue est décantée et la phase éthérée séparée de la couche huileuse laquelle est hydrolysée dans 1L d'eau. L'aldéhyde 5 précipite. Après filtration et recristallisation dans un mélange méthanol/eau, nous obtenons 35.5 g d'aldéhyde 5. F: 147 °C.

1H -RMN ($CDCl_3$ -60MHz). 2.30(s,3H, CH_3 Ar),3.80(s,3H, CH_3 OOCAr),
6.30(s,1H,HAr), 10.15(s,1H,CHOAr),11.8(bosse,2H,2xHOAr).

6.2 Synthèse du formyl-3 diisopropoxy-2,4 méthyl-6

benzoate de méthyle. (6)

35.5g (0.169 mol) de l'aldéhyde 5, 35.5g de K_2CO_3 et 83.1g (0.676 mol) de bromure d'isopropyle sont agités dans 700 ml de DMF sec sous atmosphère d'azote pendant 24 heures.

Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est dissout dans de l'éther, lavé avec NaOH 2N (2x 100 ml) puis une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité.

La phase éthérée est séchée sur $MgSO_4$ et évaporée à sec. Nous récupérons 45.3g de l'aldéhyde 6, sous forme d'huile.

1H -RMN ($CDCl_3$ -200MHz). 1.26(d,6H, $(CH_3)_2CH$, J=7Hz),1.41

(d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=7\text{Hz}$), 2.35(s, 3H, CH_3Ar), 3.90(s, 3H, CH_3OOC),
4.34(hept, 1N, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=7\text{Hz}$), 4.68(hept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=7\text{Hz}$),
8.25(s, 1H, CNOAr).

IR(cm^{-1}). 1730(νCO ester), 1690(νCO aldehyde).

6.3 Synthèse de l'hydroxy-3 diisopropoxy-2,4 méthyl-6

benzoate de méthyle. (7)

A 41.7g (0.142 mol) de l'aldéhyde 6 dissous dans 400 ml de dichlorométhane anhydre est additionné goutte à goutte pendant 1.5 heures, 48.9g (0.283 mol) d'acide meta-chloroperbenzoïque dissout dans 300 ml de dichlorométhane sec.

Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. Le formiate est récupéré après filtration et évaporation du solvant. Le résidu est dissous dans l'éther et lavé avec NaHCO_3 2%, puis avec une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité.

Après séchage sur MgSO_4 et évaporation, le formiate est solubilisé dans un minimum de dioxane. La solution est additionnée goutte à goutte à NaOH 2N à température ambiante. L'hydrolyse est suivie par CCM.

L'aldéhyde 6, n'ayant pas réagi est extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée avec HCl 2N et le phénol 7 est extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec NaHCO_3 1N.

Après séchage et évaporation nous récupérons 33.3g du phénol 7 sous forme d'une huile.

$^1\text{H-RMN}$ (COCl_2 -60MHz). 1.22(d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6\text{Hz}$), 1.32
(d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6\text{Hz}$), 2.18(s, 3H, CH_3Ar), 3.79(s, 3H, CH_3OOC),
4.5(m, 2N, 2x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=6\text{Hz}$), 5.60(s, 1H, NOAr), 6.34(s, 1H, NAr).

IR(cm^{-1}). 3520(νOH), 1730(νCO).

6.4 Synthèse du diisopropoxy-2,4 méthoxy-3 méthyl-6

benzoate de méthyle. (8)

33g (0.117 mol) du phénol 7, 25g (0.175 mol) d'iode de méthyle, 30g de K_2CO_3 sont mélangés dans 300 ml d'acétone sec, et chauffé à reflux pendant 6 heures.

Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est dissout dans l'éther. La phase organique est lavée avec NaOH 2N, puis avec une solution de saturée de NaCl jusqu'à neutralité.

Après séchage et évaporation nous récupérons 28.6g de l'ester 8 sous forme d'une huile.

1H -RHN ($COCl_3$ -200MHz). 1.26(d, 6H, $(CH_3)_2CH$, $J=7Hz$), 1.37 (d, 6H, $(CH_3)_2CH$, $J=7Hz$), 2.25(s, 3H, CH_3Ar), 3.82(s, 3H, CH_3OAr), 3.89(s, 3H, CH_3OOC), 4.60(m, 2H, $2 \times CH(CH_3)_2$, $J=7Hz$), 6.50(s, 1H, HAr).

IR(cm^{-1}). 1730(νCO).

6.5 Synthèse du dihydroxy-2,4 méthoxy-3 méthyl-6

benzoate de méthyle. (9)

27.4g (0.092 mol) de l'ester B dans 150 ml de dichlorométhane sec sont additionnés goutte à goutte à 22g de BCl_3 dissout dans 100 ml de dichlorométhane anhydre à $-20^\circ C$, sous atmosphère d'azote.

L'adjonction terminée le mélange est agité 30 min. à température ambiante puis hydrolysé avec de la glace.

Le phénol 9 est extrait à l'éther, et séché sur $MgSO_4$. L'évaporation fournit un résidu que nous recristallisons dans un mélange ligroïne/acétate d'éthyle. Nous récupérons 16.5g du phénol 9.

F: $83^\circ C$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.4(s, 3H, CH_3 Ar), 3.9(s, 6H, CH_3OAr et CH_3OOC), 6.3(large, 2H, HOAr et RAr), 11.8(s, 1H, HOAr).

IR(cm^{-1}). 3440(OH), 1647(CO).

6.6 Synthèse du formyl-3 dihydroxy-4,6 méthoxy-5

méthyl-2 benzoate de méthyle. (10)

11g (0.052 mol) du phénol 9, 29.1g (0.207 mol) d'urotropine sont chauffés à reflux 16 heures dans 200 ml d'acide trifluoroacétique.

Le mélange réactionnel est concentré et hydrolysé dans 300 ml d'un mélange eau/glace. Après chauffage de la solution à reflux, pendant 45 minutes, puis refroidissement l'aldéhyde 10 est extrait à l'éther, et la phase organique lavée avec une solution saturée de NaCl, jusqu'à neutralité.

Après séchage et évaporation nous obtenons 11.4g de 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.70(s, 3H, CH_3 Ar), 3.87(s, 3H, CH_3OAr), 3.97(s, 3H, CH_3OOC), 9.6(large, 1H, HOAr), 10.2(s, 1H, CHOAr), 12.8(s, 1H, HOAr).

IR(cm^{-1}). 3200-3000(ν OH), 1655(ν CO).

6.7 Synthèse du formyl-3 diisopropoxy-4,6 méthoxy-5

méthyl-2 benzoate de méthyle. (11)

10.8g (0.045 mol) du phénol 10, 22.1g (0.180 mol) de bromure d'isopropyle, 10.8g de K_2CO_3 sont mélangés dans 200 ml de DMF sec sous azote et agité pendant 20 heures.

Après filtration nous ajoutons 200 ml d'acide chlorhydrique

2N et extrayons à l'éther. La phase organique est lavée au moyen de NaOH 2N et d'une solution saturée de HCl jusqu'à neutralité.

Nous obtenons après séchage et évaporation, 10.1g de l'aldéhyde 11.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 1.29(d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6.5\text{Hz}$), 1.34 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6.5\text{Hz}$), 2.45(s, 3H, CH_3Ar), 3.85(s, 3H, CH_3OAr), 3.92(s, 3H, CH_3OOC), 4.68(hept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=6.5\text{Hz}$), 4.82(hept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=6.5\text{Hz}$), 10.50(s, 1H, CHOAr).

IR(cm^{-1}). 1735 (ν CO ester), 1685(ν CO aldehyde).

6.8 Synthèse de l'acide méthoxycarbonyl-3 diisopropoxy-4,6

méthoxy-5 méthyl-2 benzoïque. (12)

9.4g (0.029 mol) de l'aldéhyde 11, 16.9g (0.174 mol) d'acide sulfamique sont ajoutés à 300 ml d'un mélange eau/dioxane (1:2). 5g de chlorite de sodium technique (80%), dans 150ml d'eau sont additionnées goutte à goutte à température ambiante au mélange réactionnel. L'addition terminée, nous laissons réagir pendant 2 heures.

Après adjonction de 100 ml d'eau, l'acide 12 est extrait à l'éther. La phase organique est neutralisée par lavage avec une solution saturée de NaCl.

Nous obtenons après séchage et évaporation, 7.8g d'acide 12.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -60MHz). 1.22(d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6\text{Hz}$), 1.33 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6\text{Hz}$), 2.24(s, 3H, CH_3Ar), 3.78(s, 3H, CH_3OAr), 3.84(s, 3H, CH_3OOC), 4.63(m, 2H, 2x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=6\text{Hz}$), 9.93 (bosse, 1H, ArCOOH).

IR(cm^{-1}). 3500-2500 (large, ν OH acide), 1730(ν CO).

6.9 Synthèse de l'acide diisopropoxy-4,6 méthoxy-5

méthyl-2 isophtalique. (13)

5.5g (0.016 mol) de l'acide 12 sont chauffés à 85°C pendant 3 heures dans un mélange de 20 ml de KOH 3N et 60 ml de DMSO.

Après refroidissement, nous ajoutons 150ml d'acide chlorhydrique 2N et extrayons le diacide 13 à l'éther.

Après séchage de la solution et évaporation nous isolons 4.1g du diacide 13.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃ -60MHz). 1.25(d, 6H, 2x(CH₃)₂CH, J=6Hz), 2.21 (s, 3H, CH₃Ar), 3.78(s, 3H, CH₃OAr), 4.63(hept, 2H, 2xCH(CH₃)₂, J=6Hz), 6.83(bosse, 2H, 2xArCOOH).

IR(cm⁻¹). 3440(large, ν OH libre), 3100(large, ν OH associé), 1730 et 1710(ν CO).

6.10 Synthèse de l'acide dihydroxy-4,6 méthoxy-5

méthyl-2 isophtalique. (14)

3g (9.2 mmol) du diacide 13 dans 50ml de dichlorométhane sec, sont additionnés goutte à goutte à 2.7g (23 mmol) de BCl₃ dans 10 ml de dichlorométhane sec sous azote, à une température de -20°C.

L'addition terminée, le mélange est agité 30min à température ambiante. La solution obtenue est hydrolysée dans un mélange eau/glace. Le diacide 14 est extrait à l'éther et la phase organique lavée avec une solution saturée de NaCl.

Après le séchage de la solution et évaporation de l'éther nous recueillons 1.85g de diacide 14 sous forme d'une pâte pure par CCM.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆ -60MHz). 2.33(s, 3H, CH₃Ar), 3.67(s, 3H, CH₃OAr), 4.7(bosse, 4H, 2xHOAr et 2xArCOOH).

6.11 Synthèse du dihydroxy-4,6 méthoxy-5 méthyl-2

isophtalate de benzyle. (15)

0.9g (3.72 mmol) du diacide 14 sont mélangés avec 5 ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé.

La solution est chauffée à reflux pendant 1h. Après refroidissement, l'excès de SOCl_2 est évaporé à sec.

Le chlorure d'acide est dissous dans une solution préparée avec 100mg de sodium et 50 ml d'alcool benzylique sec.

Le mélange réactionnel est chauffé 2 heures à 80°C . Après refroidissement, la solution est dissoute dans l'eau et extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution de NaHCO_3 2% et neutralisée avec une solution saturée de NaCl .

Nous obtenons après séchage et évaporation, 510mg de l'ester 15.

^1H -RMN (COCl_2 -60MHz). 2.47(s, 3H, CH_3Ar), 3.86(s, 3H, CN_2OAr), 5.33(s, 4H, $2 \times \text{OCN}_2\text{Ar}$), 7.33(m, 10H, HAr), 10.2(bosse, 2N, $2 \times \text{HOAr}$).

6.12 Synthèse du dibenzylester de l'acide prunastrique. (17)

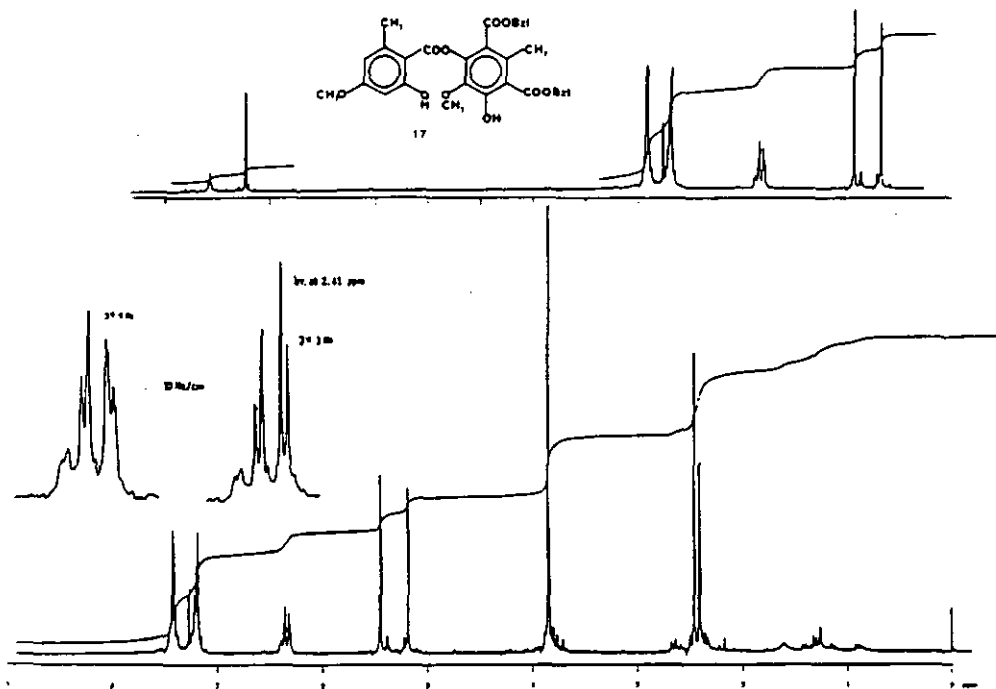
0.4g (0.95 mmol) de l'ester 15 sont dilués dans 6 ml de toluène anhydre. Nous ajoutons à cette solution, 0.17g (0.95 mmol) d'acide d'hydroxy-2 méthoxy-4 méthyl-6 benzoïque (16) et 1.5 ml d'anhydride trifluoroacétique.

Le mélange réactionnel est agité 4 heures à température ambiante sous azote. La solution obtenue est dissoute dans l'éther et lavée avec NaHCO_3 2% et une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité.

La phase organique est séchée et évaporée à sec. Le résidu benzylé 17 est purifié par chromatographie flash (CHCl_3 /toluène, 1:1).

Nous récupérons 80mg du composé 17.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 - 200MHz). 2.41(s, 3H, 6- CH_3 Ar), 2.46(s, 3H, 3'- CH_3 Ar), 3.85(s, 6H, 4- CH_3OAr et 6'- CH_3OAr), 5.18, 5.44(2s, 2x2H, 2x OCH_2 Ar), 6.35(m, 2H, 5-HAr et 3-HAr), 7.19, 7.42(m, 10H, HAr), 11.22(s, 1H, HOAr), 11.56(bosse, 1H, HOAr). (Fig. 1)



Remarque concernant le spectre ^1H -RMN. (fig.1 (17))

Le multiplet à 6.35ppm étalé montre deux groupes de signaux composés de deux doublets ($J=3\text{Hz}$), provenant du couplage meta entre les protons aromatiques H-C(3) et H-C(5).

On remarque en plus pour le signal correspondant au proton H-C(5), un dédoublement du signal avec une constante de couplage très faible ($J=1\text{Hz}$). Ceci provient du couplage allylique J entre les protons du méthyle en position 6 et l'hydrogène aromatique en ortho (H-C(5)).

L'irradiation du signal à 2.41ppm (CH₃-C(6)), simplifie le multiplet correspondant à H-C(5) en un doublet ($J=3\text{Hz}$ couplage meta avec H-C(3)).

6.13 Synthèse de l'acide prunastrique (1)

Nous mélangeons 75mg(0.13mmol) de 17 avec 8 ml d'acétate d'éthyle et 40mg de Pd/C 10%, puis nous agitions sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse.

Après filtration et évaporation du solvant nous récupérons 52,4mg d'acide prunastrique (1). Le produit obtenu se décompose rapidement dans l'acétone et le méthanol.

Comparaison des déplacements chimiques du produit de synthèse avec ceux du produit naturel.

	CH ₃ Ar	CH ₃ Ar	OCH ₃	OCH ₃	HAr	
Synthèse	2.45	2.5	3.70	3.79	6.35	ppm
Naturel	1.75	2.5	3.2	3.75	6.05	ppm

Les deux spectres ^1H -RMN ont été enregistrés dans le DMSO-d₆.

CHAPITRE 7

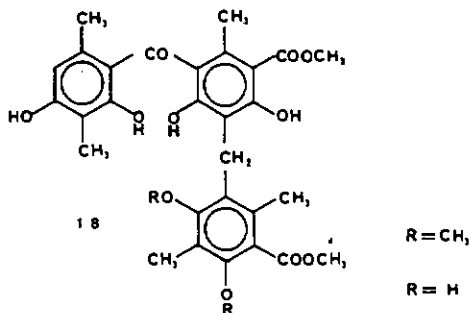
SYNTHESE DU DERIVE DE L'ACIDE FURFURIQUE

La synthèse de l'acide furfurique nécessite l'introduction d'une fonction aldéhyde avant la formation de la benzophénone ou après l'obtention de la depsidone. Des essais préliminaires ont démontrés que cette introduction serait délicate à réaliser, d'une part par la difficulté de débzyler la benzophénone sans réduire l'aldéhyde, d'autre part de formyler sélectivement au stade de la depsidone.

Pour cette raison nous avons décidé d'effectuer la synthèse du dérivé de l'acide furfurique obtenu par perméthylation et réduction du composé naturel. (chap. 4:15)

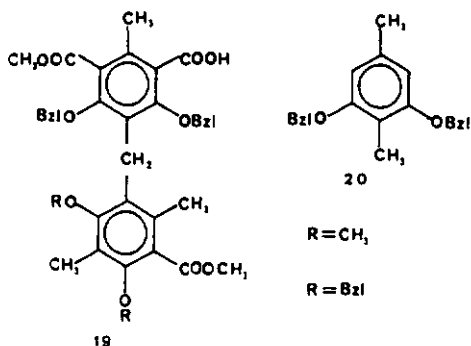
L'interconversion benzophénone-grisadiènedione-depsidone, nous imposait la synthèse de la benzophénone 18. (schéma 50)

(Schéma 50)



Celle-ci est obtenue par une réaction de condensation entre l'acide 19 et l'éther benzylique 20. (schéma 51)

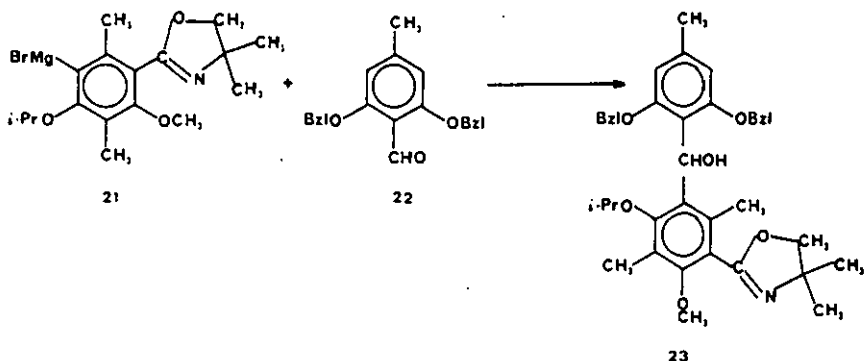
(Schéma 51)



La première partie de la synthèse consiste donc à obtenir l'acide 19. Le pont méthylène entre les cycles aromatiques est réalisé à l'aide d'une réaction de Grignard permettant l'obtention d'un diphenylméthanol substitué. La réduction catalytique conduit au pont méthylène.

Lors d'essais préliminaires [39], nous avons d'abord protégé la fonction ester sous forme d'une oxazoline, afin que la réaction se fasse uniquement entre le magnésien 21 et l'aldéhyde 22. (schéma 52)

(Schéma 52)



Le diphenylméthanol 23 a été obtenu avec un rendement très faible (3%). Ceci provient de la difficulté de former le magnésien 21. Nous avons alors entrepris la synthèse en inversant les groupes fonctionnels des cycles (21 et 22) intervenant dans la réaction de Grignard. (aldéhyde et brome).

La synthèse est décrite dans le schéma 53. Le détail des modes opératoires est mentionné par la suite.

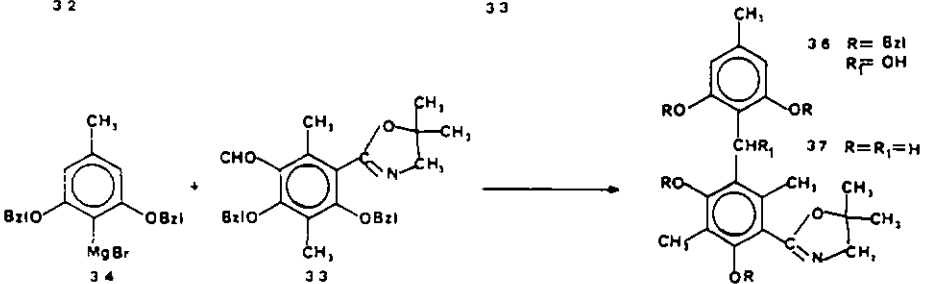
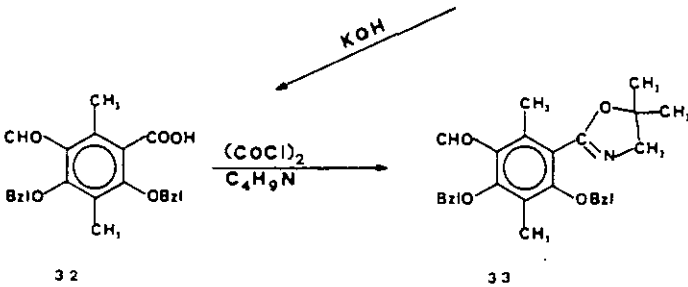
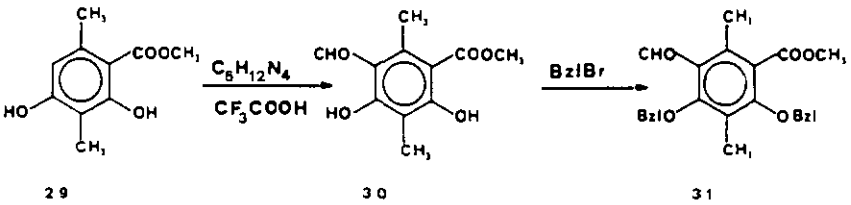
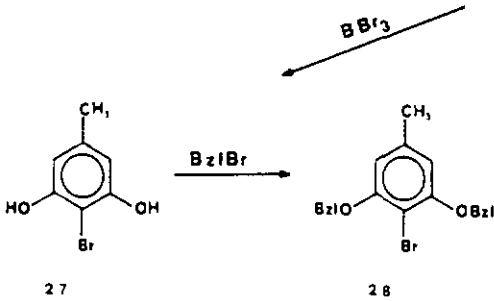
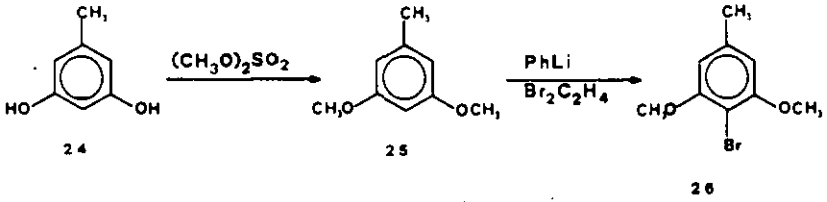
Le composé bromé 28 est obtenu selon la méthode décrite par M.V. Sargent [40]. Par traitement avec BBr_3 , nous obtenons le phénol 27, que nous benzylons 28.

La seconde unité aromatique est obtenue à partir du phénol 29. La formylation de ce composé par la méthode de Ouff modifiée [35], conduit à l'aldéhyde 30. La benzylation de 30 donne un composé 31, lequel est saponifié en acide 32.

Cette acide est transformé en oxazoline selon la méthode décrite par A.I. Meyers [24].

Le chlorure d'acide obtenu en utilisant $(\text{COCl})_2$, est transformé en amide avec la diméthyl-2,2 aziridine [24]. Cette amide se réarrange en oxazoline 33, par traitement avec de l'acide sulfurique concentré dans le dichlorométhane.

(Schéma 53)



Le réactif de Grignard obtenu à partir du composé bromé 34, est additionné à l'oxazoline 33. Après hydrolyse et séparation nous obtenons l'alcool 36 avec un rendement de 95%.

L'hydrogénolyse de 36 nous fournit l'oxazoline 37. Plusieurs tentatives, par différentes méthodes pour régénérer la fonction ester sont restées sans succès.

Nous avons alors envisagé de faire la réaction de Grignard, sans protéger la fonction ester du composé 31. En effet, la fonction aldéhyde étant plus réactive que la fonction ester présente sur le même noyau aromatique, nous pouvions avoir la sélectivité désirée. (réaction au niveau de la fonction aldéhyde). (schéma 54)

En effet en travaillant à basse température (-10°C), et en additionnant le magnésien 34 à l'aldéhyde ester 31, nous avons obtenu le composé désiré 38 avec un rendement de 89.3%.

L'hydrogénolyse de 38, conduit au phénol 39. La formylation de ce composé par la méthode de Vilsmeier-Haack, suivie d'une benzylation, nous donne l'aldéhyde 41.

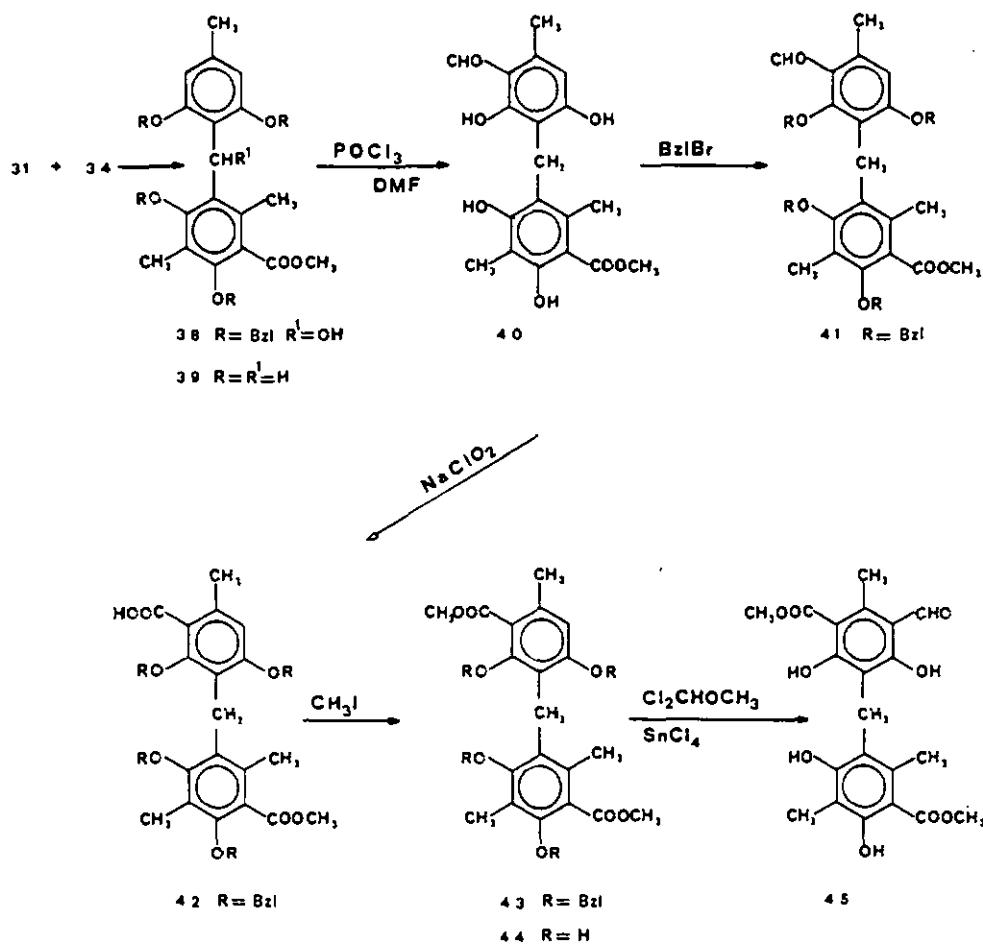
L'oxydation avec NaClO_2 en présence d'acide sulfamique, suivie d'une méthylation de l'acide 42 obtenu, nous permet de récupérer l'ester 43.

Après hydrogénolyse de cet ester, le phénol 44 est formylé avec SnCl_4 et $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$. L'aldéhyde isolé est benzylé et oxydé de la même manière que précédemment. (Schéma 55)

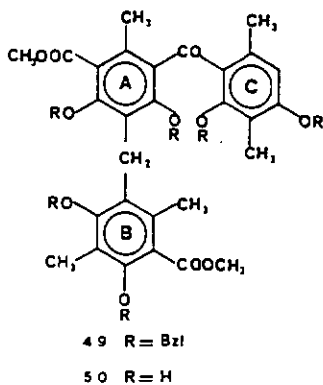
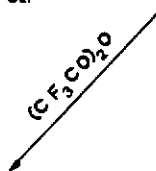
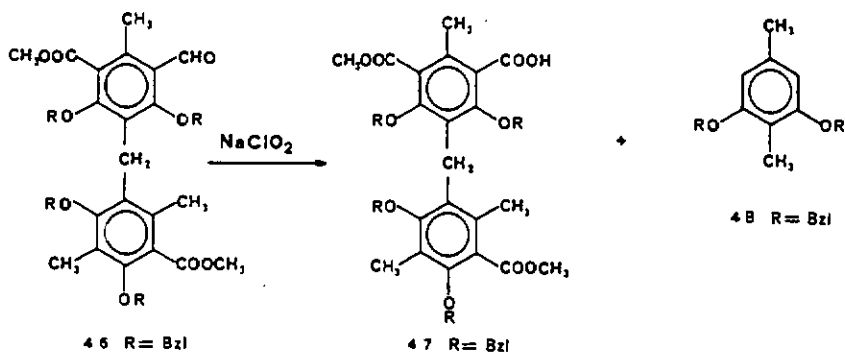
La condensation de l'acide 47 avec l'éther benzylique 48, suivie de l'hydrogénolyse du composé obtenu 49, nous fournit l'hydroxybenzophénone 50.

Le couplage oxydatif de 50, donne un mélange complexe de substances (CCM, 10-15 composés).

(Schéma 54)



(Schéma 55)



La formation de plusieurs composés lors du couplage oxydatif, est attribuée à la présence de fonctions hydroxyles sur le cycle 8 de la benzophénone 50. Afin d'empêcher la formation de produits secondaires, nous avons refait entièrement la synthèse, schéma 56, en introduisant des fonctions méthoxy sur l'aldéhydeester 30. (cet unité est le cycle 8 de la benzophénone)

La succession des étapes de synthèse à partir de l'alcool 52, est identique.

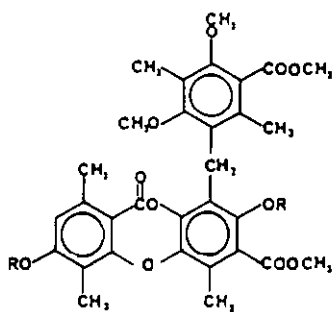
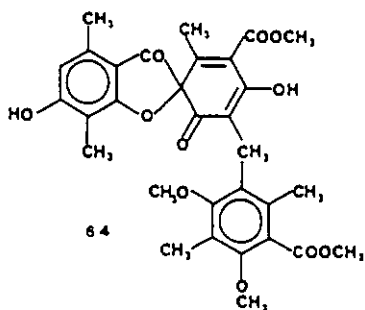
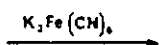
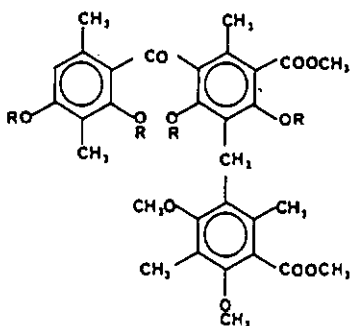
Nous obtenons ainsi la benzophénone 63 (schéma 57) qui possède sur le cycle 8 deux fonctions méthoxy.

Le couplage oxydatif de 63, permet après séparation par chromatographie, d'isoler la grisadiènediooe 64. La thermolyse de celle-ci à son point de fusion nous fournit la depsidone 65.

La méthylation de 65, conduit finalement au produit désiré 66.

Le comportement chromatographique sur plaque dans 3 systèmes de solvants, et l'analyse spectroscopique ($^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, IR), du composé 66, et de la depsidone dérivé de l'acide furfurique, sont rigoureusement identiques.

(Schéma 57)



7.1 Synthèse du diméthoxy-3,5 toluène (25)

Nous dissolvons sous azote, 100g d'orcinol (0.8 mol) et 400g de K_2CO_3 , dans 600 ml d'acétone anh.

200g de diméthylsulfate (0.8 mol) dans 200 ml d'acétone anh. sont alors additionnés goutte à goutte pendant 1 heure à la solution précédente. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 24 heures.

Après filtration et évaporation, le résidu est dissous dans l'éther et lavé successivement avec $NaOH$ 2N (2x100 ml), HCl concentré (100ml), et une solution saturée de $NaCl$ jusqu'à neutralité.

La phase étherée est séchée et évaporée. Le produit est distillé sous vide. Eb: 106-107°C / 12mmHg.

Nous obtenons 93,6g de 25. (Litt. [40] Eb: 111-112°C / 13mmHg)

7.2 Synthèse du bromo-4 diméthoxy-3,5 toluène (26)

Nous mélangeons sous azote, 90g (0.6 mol) de 25 dans 200 ml d'éther sec avec 300 ml d'une solution étherée de phényllithium 2N.

Le mélange est laissé sous azote et à l'obscurité pendant 110 heures. Puis nous additionnons pendant 2 heures, 112.8g (0.6 mol) de dibromo-1,2 éthane dans 100ml d'éther sec au mélange réactionnel maintenu à 5°C. La solution obtenue est laissée pendant 3 heures à température ambiante.

Nous ajoutons ensuite 500 ml d'acide chlorhydrique 10% et extrayons à l'éther. La phase organique est lavée jusqu'à neutralité.

Après séchage et évaporation nous obtenons une huile. Par addition de ligroïne, le produit précipite. Nous obtenons 99.9g de 26.

F: 74-75°C. (Litt. [40] F: 75-76°C)

1H -RMH (CCl_4 -60MHz). 2.39(s, 3H, CH_3 Ar), 3.78(s, 6H, 2xOCH₃), 6.25(s, 2H, 2xHAr).

7.3 synthèse du bromo-4 dihydroxy-3,5

toluène (27)

52.5g (0.22 mol) de 26 sont mélangés sous azote à 250 ml de dichlorométhane sec. 130.7g (0.52 mol) de $8Br_3$ dans 50 ml de dichlorométhane sec, sont additionnés pendant 30 minutes au mélange réactionnel maintenu à 0°C.

Puis la solution obtenue est chauffée à reflux pendant 1.5 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé dans un mélange de glace et d'eau.

Nous extrayons à l'éther, et la phase organique est lavée à neutralité. Après séchage et évaporation nous obtenons une pâte qui est traitée avec du toluène. Le phénol précipite.

Nous obtenons 43.3g de 27. F: 110°C (sublimation).

1H -RMN ($CDCl_3$ -200MHz). 2.24(s, 3H, CH_3 Ar), 5.3(s, 2H, 2xHOAr),
6.44(s, 2H, 2xHAr).

7.4 Synthèse du bromo-4 dibenzyloxy-3,5

toluène (28)

43.3g (0.2 mol) du phénol 27, 58.5g de K_2CO_3 et 91.2g (0.53 mol) de bromure de benzyle sont mélangés sous azote à 200 ml de DMF sec.

Après une nuit sous agitation à 40°C, le mélange réactionnel est acidifié avec HCl 2N, et extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec NaOH 2N (3x100 ml) et une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité.

Après séchage et évaporation, la pâte obtenue est traitée avec un mélange ligroïne-éther. Le composé précipite.

Nous obtenons 70g de 28. F: 118°C.

1H -RMN ($CDCl_3$ -200MHz). 2.28(s, 3H, CH_3 Ar), 5.14(s, 4H, 2xO CH_2 Ar),
6.46(s, 2H, 2xHAr), 7.34-7.52(m, 10H, HAr benzyle).

7.5 Synthèse du formyl-5 dihydroxy-2,4
diméthyl-2,5 benzoate de méthyle (30)

Nous chauffons à reflux pendant une nuit 40g (0.2 mol) de β -orcinol carboxylate de méthyle (29) avec 32g (0.23 mol) d'urotropine dans 300 ml d'acide trifluoroacétique.

Après évaporation du solvant nous hydrolysons le résidu dans 1 litre d'eau à 65°C pendant 8 heures.

Le précipité est filtré et lavé à l'eau. Après séchage nous obtenons 39.6g de 30. F: 111-112°C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.05, 2.75(2xs, 2x3H, 2xCH₃Ar),
3.97(s, 3H, OCH₃), 10.3(s, 1H, CHOAr), 12.2, 13.15(2xs, 2x1H,
2xHOAr).

7.6 Synthèse du dibenzyloxy-2,4 formyl-3 diméthyl-3,6
benzoate de méthyle (31)

16.0g (0.07 mol) de l'aldéhyde 30, 31g (0.18 mol) de bromure de benzyle et 32g de K₂CO₃ sont mélangés à 250 ml d'acétone sec.

La solution obtenue est chauffée une nuit à reflux sous azote, puis filtrée. L'acétone est évaporé à sec.

Nous obtenons une huile que nous purifions par chromatographie flash (Ligroïne/acétate d'éthyle: 8/2). Nous isolons 29.2g de 31.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.25, 2.48(2xs, 2x3H, 2xCH₃Ar), 3.82(s, 3H,
OCH₃), 4.90, 4.95(2xs, 2x2H, 2xArCH₂O), 7.4(m, 10H, HAr benzyle), 10.5
(s, 1H, CHOAr).

IR(cm^{-1}). 1725(ν CO, ester), 1680(ν CO, aldéhyde).

7.7 Synthèse de l'acide dibenzyloxy-2,4 diméthyl-3,6 benzoïque (32)

28g (0.07 mol) de l'aldéhyde 30 et 90g de KOH sont dissous dans 140 ml d'eau. Nous ajoutons à cette solution du méthanol jusqu'à ce que celle-ci devienne limpide.

Le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant une nuit, puis acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 2N. L'acide est extrait à l'éther puis purifié par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 4/6).

Nous isolons 21g de 32.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.25, 2.6 (2xs, 2x3H, 2x CH_3Ar), 4.95, 5.03 (2xs, 2x2H, 2x ArCH_2O), 7.4 (m, 10H, 2xHAR benzyloxy), 10.3 (bosse, 1H, ArCOOH), 10.48 (s, 1H, CHOAr).

IR (cm^{-1}). 1700 (νCO , acide), 1680 (νCO , aldéhyde)

7.8 Synthèse du (dibenzyloxy-2,4 formyl-3 diméthyl-3,6 phényl) diméthyl-4,4 oxazoline-2 (33)

20g (0.05 mol) de l'acide 32 et 5 ml de $(\text{COCl})_2$ sont mélangés sous azote à 200 ml de dichlorométhane sec. La solution obtenue est agitée pendant une nuit, puis le solvant évaporé à sec.

Le chlorure d'acide obtenu est dissous dans 50 ml d'éther sec. Nous additionnons à la solution précédente 4.2g (0.28 mol) d'aziridine et 6.9g (0.117 mol) de triéthylamine dans 25 ml d'éther sec.

Après 3/4 heure le mélange est filtré et évaporé. Le résidu est dissous dans 100 ml de dichlorométhane, et nous ajoutons à cette solution 1.4 ml d'acide sulfurique concentré.

Le mélange est agité pendant 3 heures puis neutralisé avec une solution de NaHCO_3 5%. L'oxazoline est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de NaOH 2N (2x100 ml) puis avec une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité.

L'oxazoline 33 est extraite rapidement de la phase organique

précédente avec un solution d'acide chlorhydrique 5N à 0 °C. La phase aqueuse obtenue est régénérée à froid avec une solution de NaOH 2N, puis extraite à l'acétate d'éthyle.

Après séchage et évaporation nous obtenons 16g de l'oxazoline 33.

¹H-RMN (CDCl₃ -200MHz). 1.4(s, 6H, (CH₃)₂-C), 2.2, 2.6(2xs, 2x3H, 2xCH₃Ar), 3.78(s, 2H, CH₂-N=C-), 4.92, 5.05(2xs, 2x2H, 2xArCH₂O), 7.45(m, 10H, 2xHAr benzyle), 10.48(s, 1H, CHOAr).

IR(cm⁻¹). 1685(ν CO, aldéhyde), 1662(ν CH, oxazoline).

7.9 Synthèse du (diméthyl-4,4 oxazoline)-3'
tétrabenzyl-2,4'',6,6'' triméthyl-2'',4,5''
diphénylméthanol (36)

26.9g (0.07 mol) du composé bromé 28 et 11.9g (0.06 mol) de dibromo-1,2 éthane dissous dans 300 ml de THF sec, sont additionnés goutte à goutte sous azote à 3.5g (0.14 mol) de magnésium. L'addition est faite pendant 1.5 heures en maintenant le mélange réactionnel à reflux.

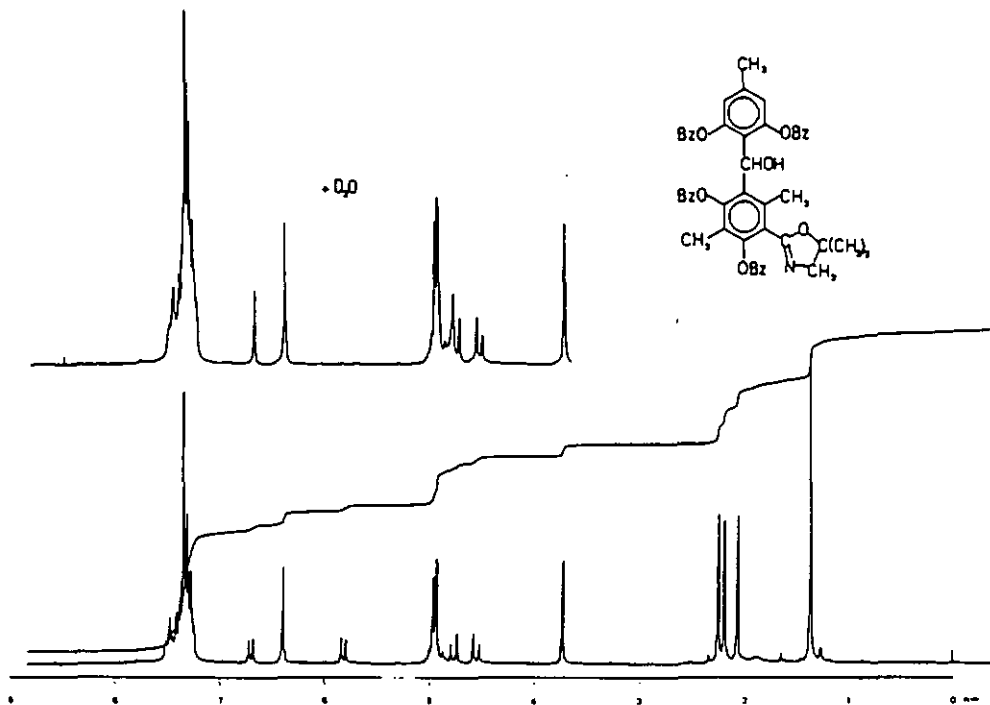
L'organomagnésien obtenu est additionné goutte à goutte à température ambiante à 15.6g (0.035 mol) de l'aldéhyde 33 dissous dans 250 ml de THF sec. L'addition terminée le mélange réactionnel est hydrolysé avec 500 ml d'une solution saturée de NH₄Cl.

Le diphénylméthanol est extrait à l'éther. Après séchage et évaporation, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 5/2 + 1% d'acide acétique).

Nous obtenons 25.2g du diphénylméthanol 36.

¹H-RMN (CDCl₃ -200MHz). 1.32(s, 6H, (CH₃)₂C), 2.06, 2.19, 2.32(3xs, 3x3H, 3xCH₃Ar), 3.73(s, 2H, CH₂N=C-O), 4.66(AB, 2H, ArCH₂O, J=6Hz, benzyle), 4.93, 4.94, 4.97(3xs, 3x2H, 3xArCH₂O, benzyle), 5.81(d, 1H, HOCH(Ar) , J=4Rz), 6.40(s, 2H, HAr), 6.70(d, HCOH(Ar) , J=4Hz), 7.35(m, 20H, 4xHAr benzyle). (fig. 1)

(Fig. 1)



7.10 Synthèse du (diméthyl-4,4 oxazoline)-3'
tétrahydroxy-2,4',6,6' triméthyl-2',4,5'
diphénylméthane (37)

5g (6.7 mmol) de l'alcool 36 et 8g de Pd/C 10% sont mélangés à 300 ml d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est agitée sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse. Après filtration et évaporation, nous obtenons 2.2g du composé 37.

¹H-RMN (COCl₂ -200MHz). 1.45(s,6H,(CH₃)₂-C), 2.15,2.2,2.6(3xs, 3x3H,3xCH₃Ar), 3.70(s,2H,CH₂-N=C-), 3.95(s,2H,ArCH₂Ar), 6.25(s, 2H,HAr).

7.11 Synthèse du tétrabenzoyloxy-2,4',6,6' méthoxy-
carbonyl-3' triméthyl-2',4,5' diphénylméthanol (38)

25g (0.065 mol) du composé bromé 31 et 10.46g (0.055 mol) de dibromo-1,2 éthane dissous dans 280 ml de THF sec, sont additionnés à 3.2g (0.13 mol) de magnésium.

L'addition est faite goutte à goutte pendant 1 heure, en maintenant le mélange réactionnel à reflux. Après l'addition le reflux est maintenu pendant 1/2 heure. Le magnésien obtenu est additionné goutte à goutte à 16.5g (0.039 mol) de l'aldéhyde 34 dissous dans 200 ml de THF sec. Le mélange réactionnel est maintenu à -10°C durant l'addition. Après adjonction de tout le magnésien, la solution est agitée pendant 1/2 heure.

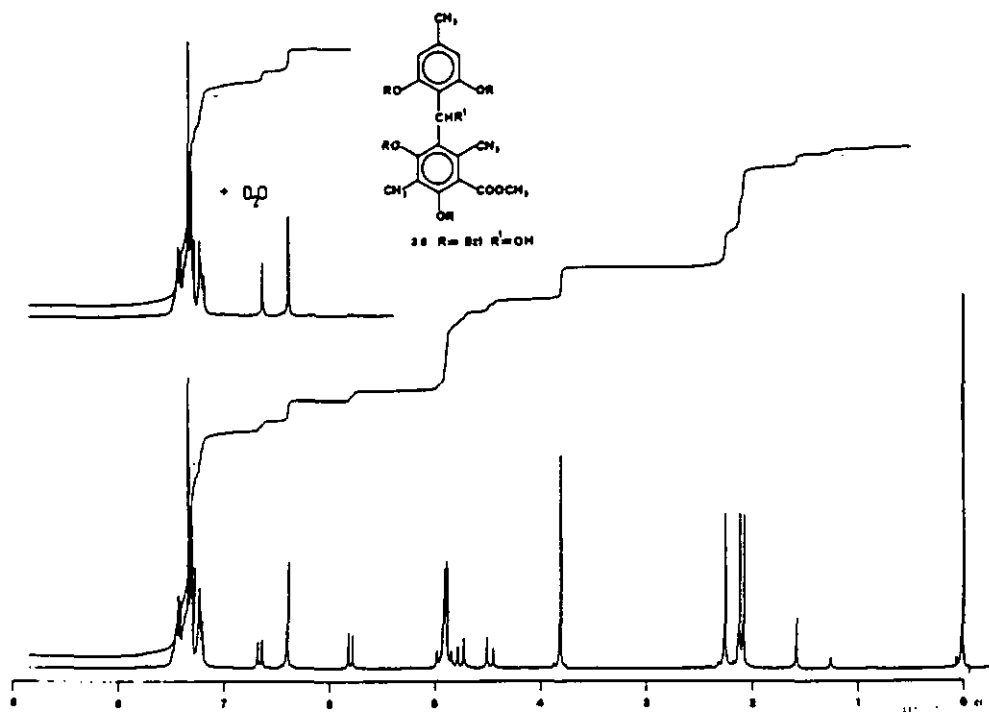
Le mélange est alors hydrolysé avec 500 ml d'une solution saturée de NH₄Cl puis extrait à l'éther. L'hulle obtenue après évaporation est purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 8/1.5 à 8/2).

Nous isolons 23 g du composé 38.

¹H-RMN (COCl₂ -200MHz). 2.09,2.13,2.27(3xs,3x3H,3xCH₃Ar), 3.82 (s,3H,CH₃OO), 4.6(AB,2H,ArCH₂O, benzyle, J=6Hz), 4.83-4.98(m,6H, 3xArCH₂O, benzyle), 5.80(d,1H,HOCH(Ar), J=4Hz), 6.40(s,2H,HAr), 6.66(d,1H,HCOH(Ar), J=4Hz), 7.30(m,20H,4xHAr benzyle). (Fig. 2)

IR(cm^{-1}). 3500(ν_{OH}), 1725(ν_{CO}).

(Fig. 2)



7.12 Synthèse du tétrahydroxy-2,4',6,6' méthoxy-
carbonyl-3' triméthyl-2',4,5' diphénylméthanol (39)

20g (0.028 mol) de l'alcool 38 et 8g de Pd/C 10% sont mélangés à 300 ml d'acétate d'éthyle.

La solution obtenue est agitée sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse. Après filtration et évaporation nous obtenons 8g de composé 39. Celui-ci est recristallisé dans le chloroforme. F: 130°C

¹H-RMN (Acetone-d₆ -200MHz). 2.03, 2.13, 2.66 (3xs, 3x3H, 3xCH₃Ar), 3.91 (s, 3H, CH₃OOC), 3.93 (s, 2H, ArCH₂Ar), 6.32, s, 2H, HAr), 8.85 (basse, 3H, 3xHOAr), 11.1 (s, 1H, HOAr).

IR (cm⁻¹). 3500 (νOH), 1635 (νCO).

7.13 Synthèse du tétrahydroxy-2,4',6,6' formyl-3
méthoxycarbonyl-3' triméthyl-2',4,5'
diphénylméthane (40)

12 ml de POCl₃ fraîchement distillé sont additionnés à 60 ml de DMF sec à 0°C sous azote.

10 minutes après l'addition nous ajoutons 7.5g (0.022 mol) du phénol 39 et laissons le mélange sous azote en agitation à température ambiante pendant 2 heures.

La solution obtenue est hydrolysée sur de la glace et extraite à l'acétate d'éthyle. Le solide obtenu après évaporation est recristallisé dans un mélange de dichlorométhane/heptane.

Nous obtenons 4.7g de composé 40. F: 209°C

¹H-RMN (CDCl₃ -200MHz). 2.14, 2.48, 2.56 (3xs, 3x3H, 3xCH₃Ar), 3.9 (s, 3H, CH₃OOC), 3.98 (s, 2H, ArCH₂Ar), 6.20, (s, 1H, HAr), 10.06 (s, 1H, CHOAr), 6.48, 7.05, 11.41, 13.26 (4xs, 4x1H, 4xHOAr).

7.14 Synthèse du tétrabenzoyloxy-2,4,6,6' formyl-3
méthoxycarbonyl-3' triméthyl-2,4,5'
diphénylméthane (41)

4.3g (11.9 mmol) de l'aldéhyde 40, 8g de K_2CO_3 et 13.7g (0.08 mol) de bromure de benzyle sont mélangés à 50 ml de NHDHF sec. La solution obtenue est agitée une nuit sous azote à la température de 40°C. Le mélange réactionnel est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 2N puis extrait à l'acétate d'éthyle. L'huile obtenue après évaporation est traitée avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane. L'aldéhyde précipite.

Nous obtenons 8.2g de composé 41. F: 133-135°C

1H -RMN ($CDCl_3$ -200MHz). 1.98, 2.05, 2.56 (3xs, 3x3H, 3x CH_3 Ar), 3.78 (a, 3H, CH_3OOC), 4.1 (s, 2H, $ArCH_2Ar$), 4.58, 4.78, 4.85, 4.96, (4xs, 4x2H, 4x $ArCH_2O$, benzyle), 6.55 (s, 1H, HAr), 7.3 (m, 20H, 4xHAr benzyle), 10.3 (s, 1H, $CHOAr$).

IR (cm^{-1}). 1720 (ν CO ester) 1680 (ν CO aldéhyde).

7.15 Synthèse du tétrabenzoyloxy-2,4,6,6' carboxy-3
méthoxycarbonyl-3' triméthyl-2,4,5'
diphénylméthane (42)

8g (11.1 mmol) de l'aldéhyde 41 et 8g (0.42 mol) d'acide sulfamique sont mélangés à 400 ml de dioxane et 60 ml d'eau.

1.36g (12 mmol) de $NaClO_2$ (techn. 80%) diasous dans 15 ml d'eau sont additionnés goutte à goutte à la solution précédente. 10 minutes après l'addition nous extrayons l'acide à l'éther.

L'huile obtenue après évaporation est traitée avec un mélange d'éther et d'heptane. L'acide précipite et nous obtenons 7.5g de composé 42. F: 153-154°C

1H -RMN ($CDCl_3$ -200MHz). 1.98, 2.07, 2.5 (3xs, 3x3H, 3x CH_3 Ar), 3.80 (s, 3H, CH_3OOC), 4.1 (s, 2H, $ArCH_2Ar$), 4.58, 4.80, 4.85, 4.95 (4xs, 4x2H,

4xArCH₂O benzyle), 6.6(s, 1H, HAR), 7.3(m, 20H, 4xHAR benzyle).

IR(cm⁻¹). 3450(νOH), 1715(νCO, acide), 1690(νCO, ester).

7.16 Synthèse du tétrabenzoyloxy-2,4',6,6' diméthoxy-
carbonyl-3,3' triméthyl-2'',4,5''
diphénylméthane (43)

7.5g (10 mmol) de l'acide 42, 6g de K₂CO₃ et 5g (35 mmol) d'iodure de méthyle sont mélangés à 100 ml de DMF sec sous azote. Après 2 heures d'agitation le mélange est filtré et extrait à l'éther. La phase organique est lavée successivement avec 2x100 ml de NaOH 2N et une solution saturée de HCl jusqu'à neutralité.

Après séchage et évaporation nous obtenons 7.5g de composé 43 sous forme d'une huile.

¹H-RMN (CDCl₃ -200MHz). 1.97, 2.02, 2.28(3xs, 3x3H, 3xCH₃Ar), 3.75, 3.78(2xs, 2x3H, 2xCH₃OOC), 4.12(s, 2H, ArCH₂Ar), 4.58, 4.75, 4.84, 4.88 (4xs, 4x2H, 4xArCH₂O benzyle), 6.52(s, 1H, HAR), 7.30(m, 20H, 4xHAR benzyle).

7.17 Synthèse du tétrahydroxy-2,4',6,6' diméthoxy-
carbonyl-3,3' triméthyl-2'',4,5''
diphénylméthane (44)

7.4g (9.86 mmol) du diester 43 et 2.8g de Pd/C 10% sont mélangés à 300 ml d'acétate d'éthyle.

La solution est agitée sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse.

Après filtration et évaporation nous obtenons 3.5g de composé 44 pur (CCM).

$^1\text{H-RHN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.05, 2.45, 2.60(3xs, 3x3H, 3x CH_3Ar), 3.92, 3.96(2xs, 2x3H, 2x CH_3OOC), 3.98(s, 2H, ArCH_2Ar), 6.46(m, 1H, HAr), 9.0 (bosse, 2H, 2xHOAr), 11.18, 12.75(2xs, 2x2H, 2xHOAr).

IR(cm^{-1}). 3300(νOH), 1640(νCO , ester).

7.18 Synthèse du tétrahydroxy-2,4',6,6' formyl-5 diméthoxycarbonyl-3,3' triméthyl-2',4,5' diphénylméthane (45)

2.2g (5.64 mmol) du phénol 44 et 2.6g (22.6 mmol) d'éther dichlorométhylméthane sont mélangés sous azote à 50 ml de dichlorométhane sec.

Le mélange est maintenu à -30°C durant l'addition goutte à goutte de 0.734g (2.81 mmol) de SnCl_4 dissous dans 20 ml de dichlorométhane sec.

L'addition terminée le mélange maintenu à -30°C pendant 3 heures est hydrolysé sur de la glace et extrait à l'acétate d'éthyle.

L'huile obtenue après séchage et évaporation est purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 5/3 + 1% d'acide acétique).

Nous isolons 1.9g de composé 45 sous forme d'huile.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 -200MHz). 2.02, 2.22, 2.45(3xs, 3x3H, 3x CH_3Ar), 3.78, 3.82(2xs, 2x3H, 2x CH_3OOC), 3.86(s, 2H, ArCH_2Ar), 7.4(bosse, 2H, 2xHOAr), 9.80(bosse, 1H, HOAr), 10.07(s, 1H, CHOAr), 13.25(bosse, 1H, HOAr).

7.19 Synthèse du tétrabenzoyloxy-2,4,6,6' formyl-5
diméthoxycarbonyl-3,3' triméthyl-2,4,5'
diphénylméthane (46)

1.8g (4.2 mmol) de l'aldéhyde 45, 5g de K_2CO_3 et 4.5g (0.025 mol) de bromure de benzyle sont mélangés sous azote à 50 ml de DMF sec et la solution agitée pendant une nuit à 40 °C.

Après acidification avec de l'acide chlorhydrique 2N et extraction à l'acétate d'éthyle, nous obtenons une huile que nous purifions par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 7/3)

Nous obtenons 2.5g de composé 46 sous forme d'une huile.

1H -RMN ($COCl_2$ -200MHz). 1.96, 1.98, 2.46(3xs, 3x3H, 3xCH₃Ar), 3.75 (s, 6H, 2xCH₃OOC), 4.05(s, 2H, ArCH₂Ar), 4.65-4.80(m, 8H, 4xArCH₂O, benzyle) 7.32(m, 20H, 4xHAr benzyle), 10.3(s, 1H, CHOAr).

7.20 Synthèse du tétrabenzoyloxy-2,4,6,6' carboxy-5
diméthoxycarbonyl-3,3' triméthyl-2,4,5'
diphénylméthane (47)

2.4g (3 mmol) de l'aldéhyde 46 et 2.5g (25 mmol) d'acide sulfamique sont mélangés à 100 ml d'eau et 20 ml de dioxane.

345mg (3 mmol) de $NaClO_2$ (techn. 80%) dissous dans 15 ml d'eau sont additionnés goutte à goutte à la solution précédente. 10 minutes après l'addition nous extrayons l'acide au moyen d'éther.

Après séchage et évaporation nous obtenons 2.1g de composé 47, sous forme d'une huile.

1H -RMN ($COCl_2$ -200MHz). 1.95, 1.97, 2.37(3xs, 3x3H, 3xCH₃Ar), 3.72, 3.75(2xs, 2x3H, 2xCH₃OOC), 4.08(s, 2H, ArCH₂Ar), 4.63, 4.65, 4.73, 4.77 (4xs, 4x2H, 4xArCH₂O benzyle), 7.32(m, 20H, 4xHAr benzyle).

7.21 Synthèse du (dihydroxy-2,4 diméthyl-3,6 benzoyl)-5
tétrahydroxy-2,4,6,6' diméthoxycarbonyl-3,3'
triméthyl-2',4,5' diphénylméthane (50)

2g (2.5 mmol) de l'acide 47, 3.5g (11 mmol) de dibenzoyloxy-3,5 méthyl-4 toluène (48) et 4 ml de $(CF_3CO)_2O$ sont mélangés sous azote à 0°C à 30 ml de dichlorométhane sec.

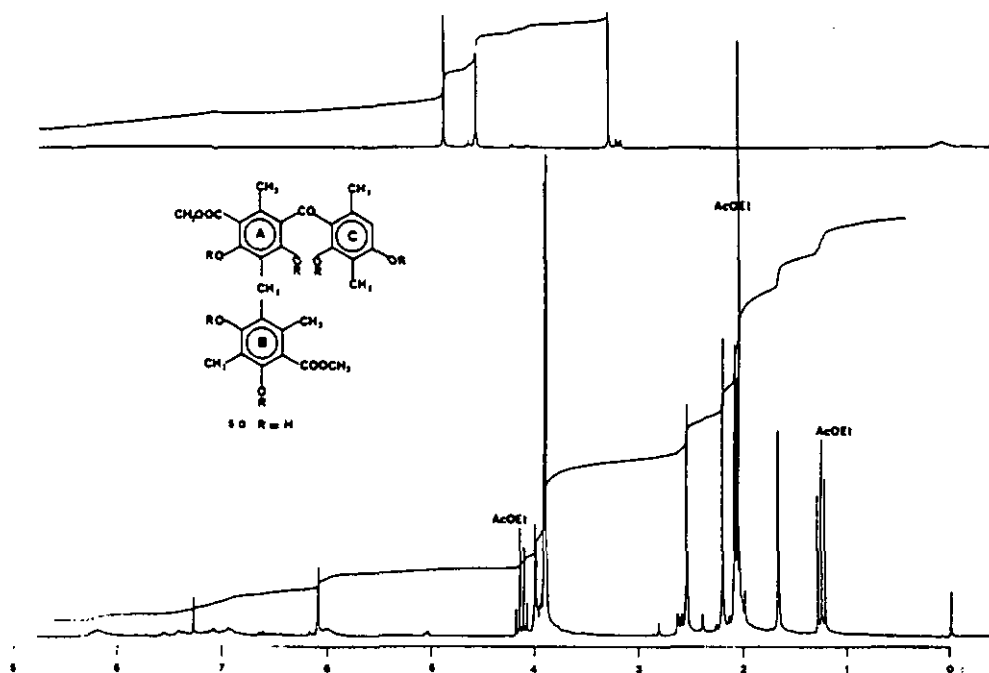
Le mélange est laissé 24 heures sous agitation puis hydrolysé sur un mélange de glace et d'eau. La benzophénone est extraite à l'éther et purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 5/3).

L'huile obtenue (1.1g) et 800 mg de Pd/C 10% sont mélangés à 50 ml d'acétate d'éthyle. La solution est agitée sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse.

Après filtration et évaporation nous obtenons 510 mg de composé 50. F: 155-159°C.

1H -RMN ($CDCl_3$ -200MHz). 1.71, 2.10, 2.12, 2.21, 2.57 (5xs, 5x3H, 5xCH₃Ar), 3.90, 3.92 (2xs, 2x3H, 2xCH₃OOC), 4.02 (s, 2H, ArCH₂Ar), 6.12 (s, 2H, HAr), 5.30, 11.38, 12.70, 12.80 (4xs, 4H, 4xHOAr). (Fig. 3)

(Fig. 3)



7.22 Synthèse du diméthoxy-4,6 formyl-3 benzoate de méthyle (51)

39.5g (0.176 mol) de l'aldéhyde 30, 48.6g de K₂CO₃ et 99.9g (0.7 mol) d'iodure de méthyle sont mélangés à 450 ml de DMF sec sous azote et la solution agitée une nuit.

Après acidification avec de l'acide chlorhydrique 2N le mélange réactionnel est extrait à l'éther et la phase organique lavée successivement avec NaOH 2N (3x200 ml) et une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité.

Nous obtenons après séchage et évaporation 40 g de composé 51 sous forme d'une huile.

¹H-RMN (CDCl₃ -200MHz). 2.23, 2.47 (2xs, 2x3H, 2xCH₃Ar), 3.82, 3.84, 3.93 (3xs, 3x3H, 3xCH₃O), 10.48 (s, 1H, CHOAr).

7.23 Synthèse du dibenzoyloxy-2,6 méthoxycarbonyl-3'
diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5'
diphénylméthanol (52)

47.7g (0.124 mol) du composé bromé 34 et 20.68g (0.11 mol) de dibromo-1,2 éthane dissous dans 450 ml de THF sec, sont additionnés à 6.2g (0.297 mol) de magnésium.

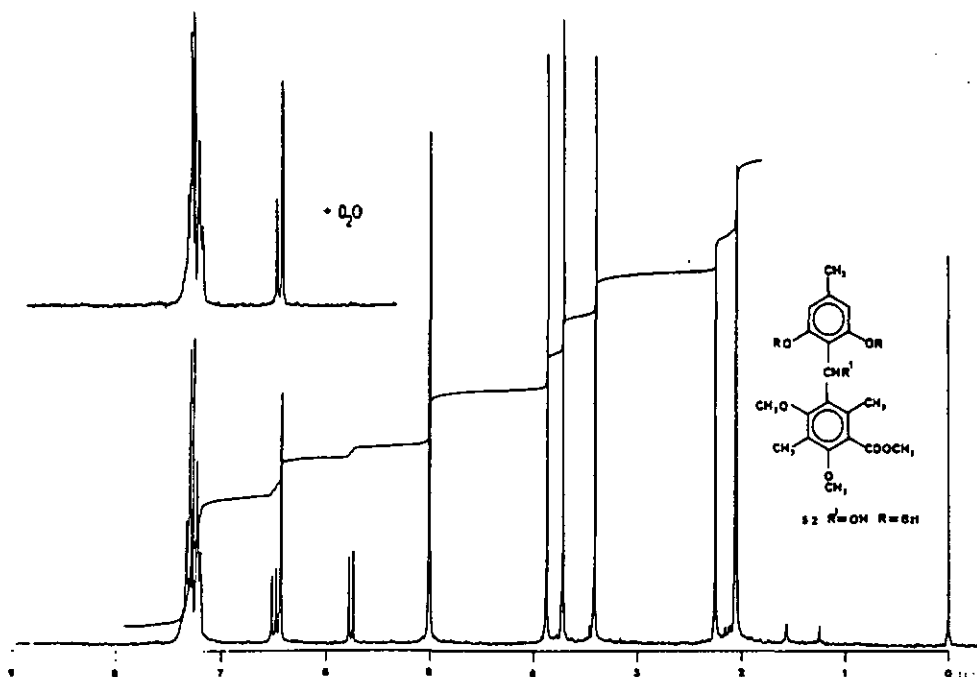
L'addition est faite goutte à goutte pendant 1.5 heures en maintenant le mélange réactionnel à reflux. Après l'addition le reflux est maintenu pendant 1/2 heure. Le magnésien obtenu est additionné goutte à goutte à 26.15g (0.104 mol) de l'aldéhyde 51 dissous dans 450 ml de THF sec. Le mélange réactionnel est maintenu à -10°C durant l'addition. Celle-ci terminée nous agitions la solution pendant 1/2 heure à la même température.

Le mélange est alors hydrolysé avec 1 l d'une solution saturée de NH_4Cl et extrait à l'éther. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 8/1).

Nous obtenons 50g de composé 52 qui se solidifie avec le temps. F: $102-103^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.05, 2.06, 2.25(3xs, 3x3H, 3x CH_3Ar), 3.41, 3.71, 3.87(3xs, 3x3H, 3x CH_3O), 5.0(s, 4H, 2x ArCH_2O benzyle), 5.75(d, 1H, HOCH(Ar) , J=4Hz), 6.42(s, 2H, HAr), 6.48(d, 1H, HCOH(Ar) , J=4Hz), 7.26(m, 10H, 2xHAr benzyle). (Fig. 4)

(Fig. 4)



7.24 Synthèse du dihydroxy-2,6 méthoxycarbonyl-3'
diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5'
diphénylméthane (53)

49g (0.088 mol) de l'alcool 52 et 15g de Pd/C 10% sont mélangés à 500 ml d'acétate d'éthyle.

La solution est agitée sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse.

Après filtration et évaporation nous récupérons 29g de composé 53. F: 100°C (décomposition).

¹H-RMN (CDCl₃ -200MHz). 2.1(s, 3H, CH₃ Ar), 2.20(s, 6H, 2xCH₃ Ar), 3.67, 3.80, 3.82(3xs, 3x3H, 3xCH₃O), 3.88(s, 2H, ArCH₂Ar), 6.12(s, 2H, HAr), 6.31(s, 2H, HOAr).

7.25 Synthèse du dihydroxy-2,6 formyl-3 méthoxy-
carbonyl-3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2'',4'',5''
diphénylméthane (54)

25 ml de POCl_3 fraîchement distillé sont additionnés à 150 ml de DMF sec à 0°C sous azote.

10 minutes après l'addition nous ajoutons 25g (0.069 mol) du phénol 53 et laissons le mélange sous azote soumis à agitation à température ambiante pendant 1.5 heures.

La solution obtenue est hydrolysée sur de la glace et agitée pendant 40 heures à température ambiante puis extraite à l'acétate d'éthyle.

Après séchage et évaporation le résidu est cristallisé dans un mélange de dichlorométhane/heptane. Nous obtenons 20g de composé 54. F: $190-191^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.24, 2.25, 2.45 (3xs, 3x3H, 3x CH_3Ar), 3.74, 3.88 (2xs, 2x3H, 2x CH_3O), 3.92 (s, 5H, 1x CH_3O et ArCH_2Ar), 6.20, (s, 1H, HAr), 8.88 (s, 1H, HOAr), 10.05 (s, 1H, CHOAr), 13.25 (s, 1H, HOAr).

IR (cm^{-1}). 3340 (νOH), 1730 (νCO ester), 1700 (νCO aldéhyde).

7.26 Synthèse du dibenziloxy-2,6 formyl-3 méthoxy-
carbonyl-3' diméthoxy-2'',5'' triméthyl-2'',4'',5''
diphénylméthane (55)

19.9g (0.05 mol) de l'aldéhyde 54, 40g de K_2CO_3 et 26.1g (0.15 mol) de bromure de benzyle sont mélangés à 200 ml de DMF.

La solution est agitée 24 heures sous azote à 40°C puis acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2N et extraite à l'acétate d'éthyle.

L'huile obtenue après séchage et évaporation est traitée avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane. L'aldéhyde précipite.

Nous obtenons 25g de composé 55. F: 145-148 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 1.97, 2.03, 2.55 (3xs, 3x3H, 3x CH_3Ar), 3.46, 3.70, 3.87 (3xs, 3x3H, 3x CH_3O), 4.06 (s, 2H, ArCH_2Ar), 4.83, 4.98 (2xs, 2x2H, ArCH_2O benzyle), 6.52 (s, 1H, HAR), 7.17 (m, 10H, 2xRAR benzyle), 10.38 (s, 1H, CHOAr).

IR(cm^{-1}). 1730 (v CO ester), 1680 (v CO aldéhyde).

7.27 Synthèse du dibenzyl-2,6 carboxy-3 méthoxy-carbonyl-3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2'',4,5'' diphénylméthane (56)

24g (0.042 mol) de l'aldéhyde 55 et 19g (0.2 mol) d'acide sulfamique sont mélangés à 200 ml d'eau et 750 ml de dioxane.

4.97g (0.044 mol) de NaClO_2 (techn. 80%) dissous dans 75 ml d'eau sont additionnés goutte à goutte à la solution précédente. 10 minutes après l'addition nous ajoutons 500 ml d'eau et extrayons à l'acétate d'éthyle.

L'huile obtenue après séchage et évaporation est purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 5/5).

Nous obtenons 23.5g de composé 56. F: 69-71 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 1.95, 2.04, 2.46 (3xs, 3x3H, 3x CH_3Ar), 3.43, 3.71, 3.87 (3xs, 3x3H, 3x CH_3O), 4.07 (s, 2H, ArCH_2Ar), 4.87, 4.92 (2xs, 2x2H, 2x ArCH_2O benzyle), 6.55 (s, 1H, HAR), 7.23 (m, 10H, 2xHAR benzyle).

7.28 Synthèse du dibenzoyloxy-2,6 diméthoxycarbonyl-3,3'
diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5'
diphénylméthane (57)

22g (0.037 mol) de l'acide 56, 20g de K_2CO_3 et 10g (0.07 mol) d'iodure de méthyle sont mélangés sous azote à 750 ml d'acétone sec

Après 2 heures d'agitation le mélange est filtré et la solution évaporée à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 8/2).

Nous obtenons 21g de composé 57 sous forme d'une huile.

1H -RMN ($CDCl_3$ -200MHz). 1.95, 2.02, 2.27 (3xs, 3x3H, 3x CH_3 Ar), 3.43, 3.70, 3.76, 3.86 (4xs, 4x3H, 4x CH_3 O), 4.07 (s, 2H, $ArCH_2$ Ar), 4.78, 4.90 (2xs, 2x2H, 2x $ArCH_2$ O benzyle), 6.49 (s, 1H, HAr), 7.19 (m, 10H, 2xHAr benzyle).

7.29 Synthèse du dihydroxy-2,6 diméthoxycarbonyl-3,3'
diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5'
diphénylméthane (58)

20.5g (0.034 mol) de l'ester 57 et 10g de Pd/C 1%) sont mélangés à 500 ml d'acétate d'éthyle.

La solution est agitée sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse.

Après filtration nous obtenons 13g de composé 58. F: 157-158°C

1H -RMN ($COCl_2$ -200MHz). 2.25 (s, 6H, 2x CH_3 Ar), 2.42 (s, 3H, CH_3 Ar), 3.74, 3.87, 3.91, 3.92 (4xs, 4x4H, 4x CH_3 O), 3.98 (s, 2H, $ArCH_2$ Ar), 6.21 (s, 1H, HAr), 8.36, 12.50 (2xs, 2x1H, 2xHOAr).

7.30 Synthèse du dihydroxy-2,6 formyl-5 diméthoxy-
carbonyl-3,3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5'
diphénylméthane (59)

12g (0.028 mol) du phénol 58 et 9.9g (0.086 mol) d'éther dichlorométhylméthane sont mélangés sous azote à 80 ml de dichlorométhane sec.

Le mélange est maintenu à -30°C durant l'addition goutte à goutte de 8.2g (0.031 mol) de SnCl_4 dissous dans 20 ml de dichlorométhane sec.

L'addition terminée le mélange maintenu à -30°C pendant 1.5 heures est hydrolysé sur de la glace et extrait à l'acétate d'éthyle.

L'huile obtenue après séchage et évaporation est purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 5/2).

Nous isolons 11g de composé 59. F: $141-144^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 2.19(s,6H,2x CH_3 Ar), 2.67(s,3H, CH_3 Ar), 3.73,3.74,3.89,3.94(4xs,4x3H,4x CH_3O), 3.97(s,2H,Ar CH_2 Ar), 10.22 (s,1H,CHOAr), 11.5,13.26(2xs,2x1H,2xHOAr).

7.31 Synthèse du dibenzoyloxy-2,6 formyl-5 diméthoxy-
carbonyl-3,3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2',4,5'
diphénylméthane (60)

11g (0.024 mol) de l'aldéhyde 59, 22g de K_2CO_3 et 17g (0.09 mol) de bromure de benzyle sont mélangés sous azote à 100 ml de DMF sec et agités pendant une nuit à 50°C .

Après acidification avec de l'acide chlorhydrique 2H et extraction à l'éther, nous obtenons une huile qui est purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 5/1).

Nous obtenons 14g de composé 60 sous forme d'une huile.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 -200MHz). 1.97,1.98,2.45(3xs,3x3H,3x CH_3 Ar), 3.53,3.66,3.77,3.83(4xs,4x3H,4x CH_3O), 4.06(s,2H,Ar CH_2 Ar),

4.68, 4.70 (2xs, 2x2H, 2xArCH₂O benzyle), 7.32 (m, 10H, 2xHAr benzyle), 10.33 (s, 1H, CHOAr).

7.32 Synthèse du dibenzoyloxy-2,6 carboxy-5 diméthoxy-
carbonyl-3,3' diméthoxy-4',6' triméthyl-2'',4,5'
diphénylméthane (61)

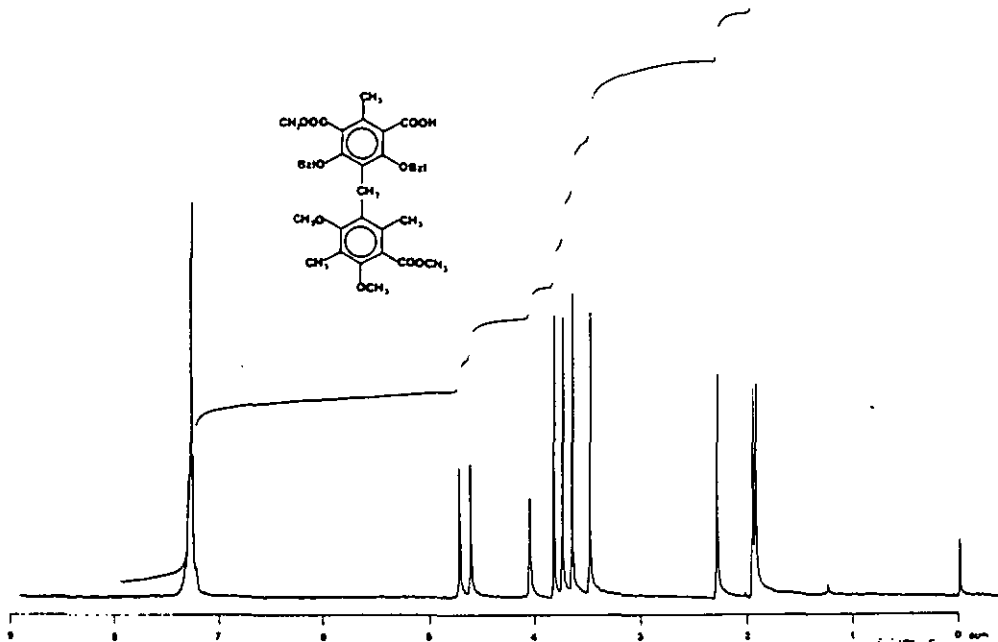
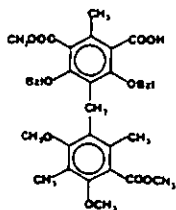
13g (0.02 mol) de l'aldéhyde 60 et 9.7g (0.1 mol) d'acide sulfamique sont mélangés à 500 ml de dioxane et 150 ml d'eau.

2.84g (0.0252 mol) de HgCl₂ (techn. 80%) dissous dans 50 ml d'eau sont additionnés goutte à goutte à la solution précédente. 10 minutes après l'addition nous ajoutons 500 ml d'eau et extrayons à l'acétate d'éthyle.

Après séchage et évaporation nous purifions le produit par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 5/3).

Nous isolons 10g de composé 61. F: 135-137 °C.

¹H-RMN (COCl₂ -200MHz). 1.94, 1.97, 2.30 (3xs, 3x3H, 3xCH₃Ar), 3.49, 3.66, 3.75, 3.83 (4xs, 4x3H, 4xCH₃O), 4.06 (s, 2H, ArCH₂Ar), 4.62, 4.73, (2xs, 2x2H, 2xArCH₂O benzyle), 7.30 (m, 10H, 2xHAr benzyle). (Fig. 5)



7.33 Synthèse du (dihydroxy-2,4 diméthyl-3,6 benzoyl)-5
dihydroxy-2,6 diméthoxycarbonyl-3,3' diméthoxy-4',5'
triméthyl-2',4,5' diphénylméthane (63)

8g (12 mmol) de l'acide 61, 20g (63 mmol) de dibenzyloxy-3,5 méthyl-4 toluène (48) et 19 ml de $(CF_3O)_2O$ sont mélangés sous azote à 100 ml de dichlorométhane sec.

Le mélange est laissé pendant 24 heures sous agitation à 19°C puis hydrolysé sur un mélange d'eau et de glace. La benzophénone est extraite à l'éther et purifiée par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 5/5).

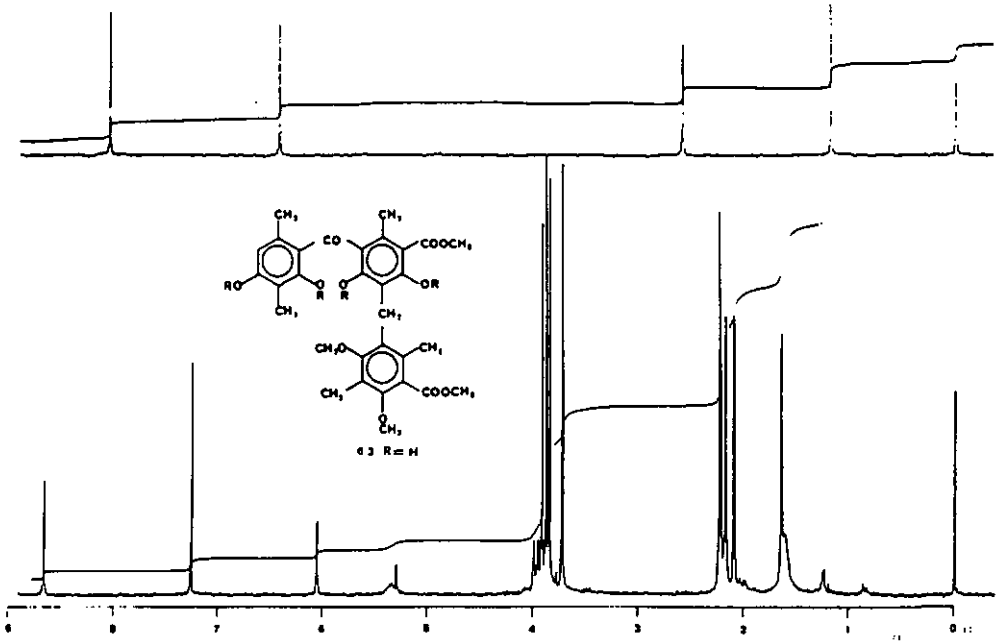
L'huile obtenue (10.3g) et 3g de Pd/C 10% sont mélangés à 300 ml d'acétate d'éthyle. La solution est agitée sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse.

Nous obtenons après filtration et évaporation 5.5g de composé 63 qui précipitent dans un mélange d'éther et d'heptane. F: 215-218°C.

1H -RMH ($CDCl_3$ -200MHz). 1.66, 2.10, 2.18, 2.23, 2.24 (5xs, 5x3H, 5xCH₃Ar), 3.73, 3.85, 3.88, 3.93 (4xs, 4x3H, 4xCH₃O), 3.97 (d, 2H, ArCH₂Ar, diastereotope), 5.35 (bosse, 1H, HOAr), 6.06 (s, 1H, HAr), 8.67, 12.50, 14.13 (3xs, 3x1H, 3xHOAr). (Fig. 6)

SM (ionisation chimique) : PM 582 (Fig. 7)

(Fig. 6)



(Fig. 7)

NEPAC-810R
FILE # D910C1A

(100, 10)

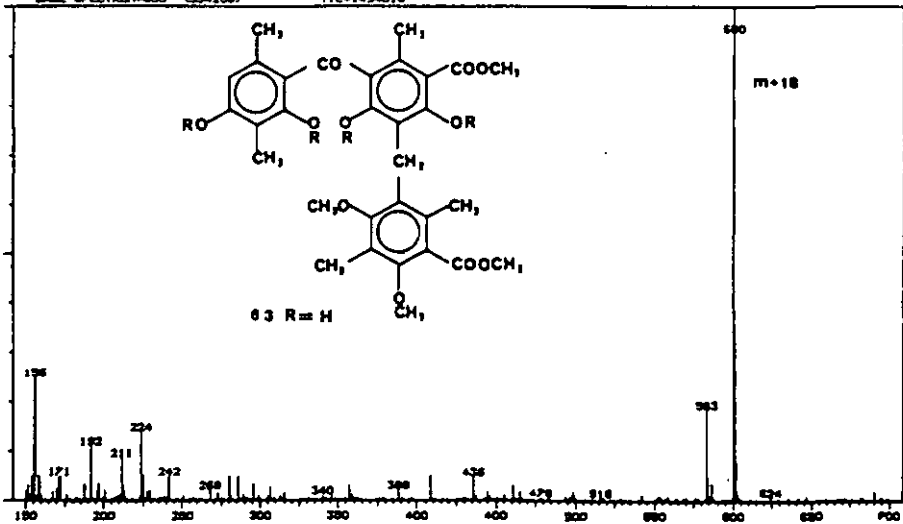
29-NOV-84
29-NOV-84

DCI NO3 EDHPTILLON A

100% 334208 RT 40036.1
SMAC SPECTRUM=EQO C342089

TIC=1494016

SCAN#4-84



7.34 Synthèse du (méthoxycarbonyl-3 diméthoxy-4,6 diméthyl-2,5 benzyl)-3' dihydroxy-4',6 méthoxy-carbonyl-5' triméthyl-4,6',7 spiro(benzofuran-2,3(N),1' cyclohexadiène-3',5')dione-2',3 (64)

1.5g (2.57 mmol) de la benzophénone 63 et 10g de K_2CO_3 sont mélangés à 200 ml de dioxane et 150 ml d'eau.

2.05g (6.2 mmol) de $K_3(FeCN)_6$ dissous dans 10 ml d'eau sont additionnés en une fois à la solution précédente. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes puis versé dans 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 10%.

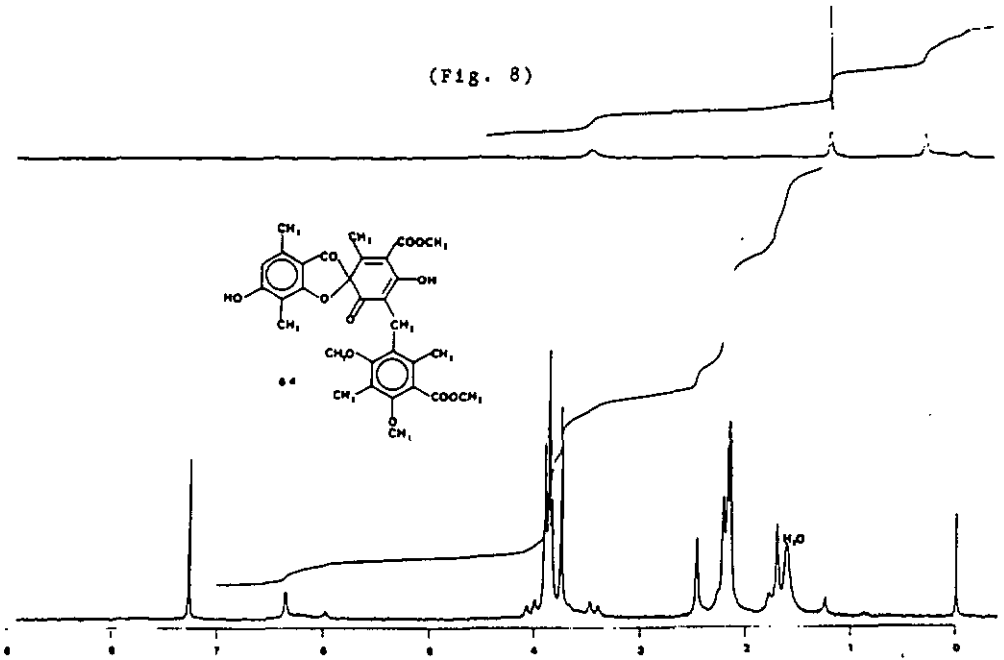
Nous extrayons le mélange à l'éther et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité.

Après séchage et évaporation le mélange est séparé par chromatographie flash (ligroïne/acétate d'éthyle: 3/7)

Nous isolons 310mg de grisadiènedione 64. F: 198°C avec resolidification jusqu'à 230°C. (Température de fusion de la depsidone 65 formé par thermolyse de 64).

1H -RMN ($CDCl_3$ -200MHz). 1.71, 2.15, 2.18, 2.11, 2.46(5xs, 5x3H, 5xCH₃), 3.75, 3.85, 3.87, 3.91(4xs, 4x3H, 4xCH₃O), 3.45, 4.02(AB, 2x1H, ArCH₂Ar, JAB=7.5Hz), 6.35(s, 1H, HAR), 6.25, 9.60(basses, 2x1H, 2xHO). (Fig. 8)

(Fig. 8)



7.35 Synthèse du (méthoxycarbonyl-3 diméthoxy-4,5 diméthyl-2,5 benzyl)-9 dihydroxy-3,8 triméthyl-1,4,6 oxo-11 dibenzo(b,e)[1,4]dioxepine-11H carboxylate-7 de méthyle (65)

200mg (0.34 mmol) de la grisadiènedione 64 sont chauffées dans un tube de verre à 205°C pendant 10 minutes à l'aide d'un appareil à point de fusion.

La depsidone 65 est récupérée et cristallisée dans un mélange acétone/heptane.

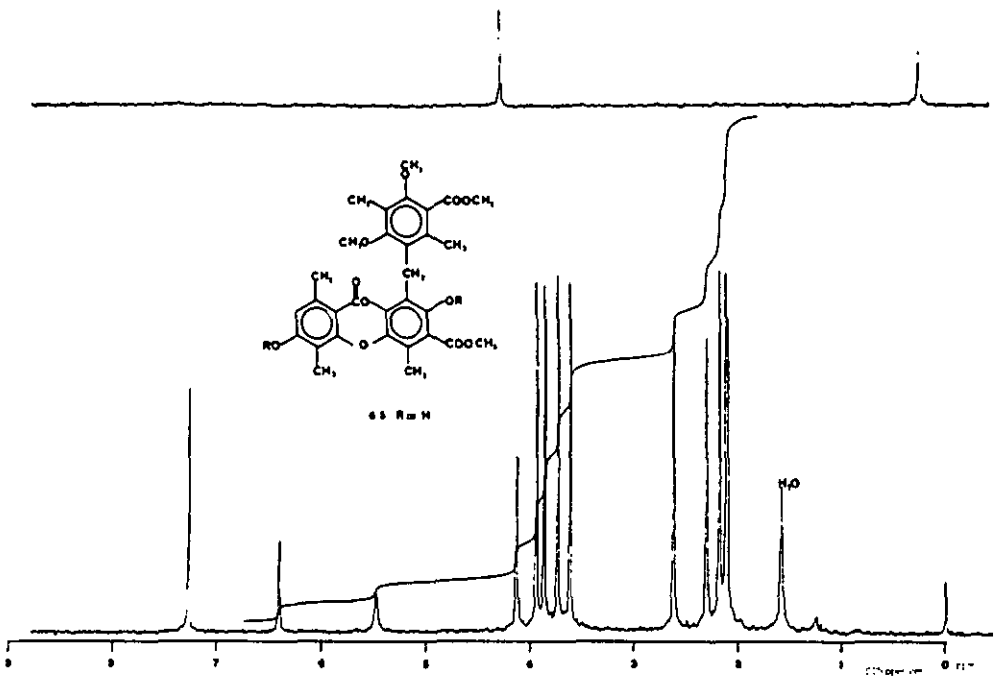
Nous obtenons 180mg de composé 65. F: 230°C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 200MHz). 2.10, 2.12, 2.18, 2.30, 2.62 (5xs, 5x3H, 5x CH_3Ar), 3.67, 3.73, 3.86, 3.93 (4xs, 4x3H, 4x CH_2O), 4.13 (s, 2H, ArCH_2Ar), 5.5 (bosse, 1H, HOAr), 6.40 (s, 1H, HAR), 11.30 (s, 1H, HOAr).

(Fig. 9)

SM (ionisation chimique) : PM 580 (Fig. 10)

(Fig. 9)



(Fig. 10)

PROC:SIDAR
J. A. DCIB
MAYTILLON 3

(100, 10)

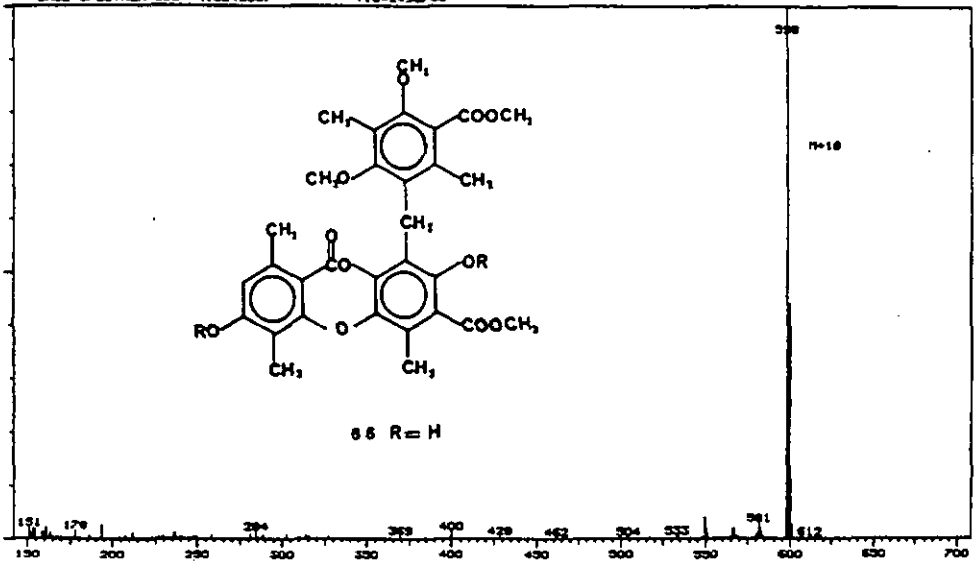
23-NEU-84
23-NEU-84

100% 1024226 RT -01119.6
BASE SPECTRUM=328 (1024226)

DCI 193- EDWYTILLON R

TIC=2496768

SCAN=129-117



7.36 Synthèse du (méthoxycarbonyl-3 diméthoxy-4,6 diméthyl-2,5 benzyl)-9 diméthoxy-3,8 triméthyl-1,4,6, oxo-11 dibenzo[b,e][1,4]dioxepine-11H carboxylate-7 de méthyle (66)

150mg (0.25 mmol) de la depsidone 65, 200mg de K_2CO_3 et un excès d'iodure de méthyle sont mélangés sous azote à 30 ml de DMF sec. La solution est agitée pendant une nuit puis hydrolysée avec 100 ml d'eau et extraite à l'éther.

La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité. Après séchage et évaporation nous obtenons 140mg de composé 66 sous forme d'une huile.

Le comportement chromatographique de 66 (3 systèmes de solvants: toluène/dioxane/acide acétique; 180/45/5 : toluène/acide acétique; 10/1 : ligroïne/acétate d'éthyle; 10/2) ainsi que l'analyse spectrométrique (1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR) concordent parfaitement avec le composé dérivé de l'acide furfurique (Chap.4.15 page 63)

CHAPITRE 8

RESUME ET CONCLUSIONS

L'étude de la composition chimique de *Pseudevernia furfuracea* (L) Ach. nous a permis d'identifier les composés suivants:

1. Atranorine
2. Chloratranorine
3. Haematomate d'éthyle
4. β -orcinol carboxylate de méthyle
5. Acide β -orcinol carboxylique
6. Acide haematomique
7. Peroxyde d'ergostérol
8. Acide physodique
9. Acide méthyl-2'-O physodique
10. Acide olivétorique
11. Acide isophysodique
12. Acide hydroxy-3 physodique
13. Olivétonide
14. Méthyl-2'-O physodone
15. Acide furfurique

Ces différents composés ont été principalement isolés à partir de deux extraits

1. Hexane/Acétate d'éthyle: 5/5 fraction soluble

2. Trichloro-1,1,1 éthane, fraction soluble

Les substances identifiées appartiennent à la famille des depsides et des depsidones, à l'exception des composés monoarylés, du peroxyde d'ergostérol, de l'olivétone, de l'acide isophysodique et de la méthyl-2'-O physodone.

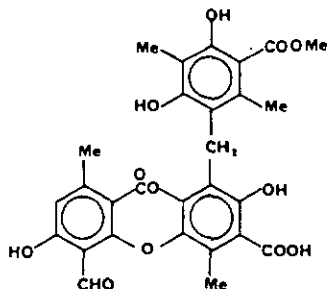
La présence des trois derniers composés dans les extraits provient vraisemblablement du processus d'extraction pilote, bien que la présence de ceux-ci ait été mise en évidence dans différents extraits effectués au laboratoire.

Parmi les composés isolés, la méthyl-2'-O physodone et l'acide furfurique sont des nouveaux produits naturels. Les autres substances que nous avons identifiées ont été décrites précédemment, mais de manière isolées dans des lichens provenant de régions géographiques différentes.

L'étude détaillée que nous avons effectuée démontre que tous ces composés sont présents pour un lichen d'une seule origine. Les différences que l'on constate dans la littérature [42] semblent ainsi être uniquement quantitatives.

Par un mécanisme analogue à celui qui transforme l'acide physodique en acide isophysodique nous pensons que la méthyl-2'-O physodone peut vraisemblablement se former à partir de l'acide méthyl-2'-O physodique par isomérisation et décarboxylation.

L'acide furfurique dont la structure comporte 3 unités β -orcinol, est l'unique composé de ce type isolé à ce jour. Il s'agit en effet d'une depsidone substituée en position 3' par un noyau aromatique (β -orcinol) totalement substitué, relié par un pont méthylène. L'étude détaillée des analyses spectroscopiques nous a permis d'attribuer pour l'acide furfurique la structure suivante:



On connaît dans les lichens des composés formés par la même unité depsidone, mais ceux-ci possèdent des substituants aliphatiques (acide fumarprotocétrarique et acide physodallique, schéma 6B, page 11, 2 et 3).

Relevons encore que l'acide furfurique est aussi abondant que l'acide olivétorique et il a pu être mis en évidence dans plusieurs extraits que nous avons obtenu au laboratoire à partir de quelques centaines de gramme de lichen.

Bien que n'ayant pas étudié des lichens d'autres provenances, la présence de l'acide furfurique n'est probablement pas une particularité pour *Paeodevernia furfuracea* (L) Ach. provenant du Massif-central (France).

La biosynthèse de ce triorcinol demeure ouverte dans la mesure où elle ne s'inscrit pas dans des schémas connus à ce jour.

Dans le dessein de confirmer cette nouvelle structure ainsi que celle de l'acide prunastrique décrit par G. Nicollier [6], nous avons effectué la synthèse de ce dernier et d'un dérivé de l'acide furfurique.

Ces deux composés ont nécessité la préparations de nombreux intermédiaires originaux (environ 80) et plusieurs voies ont été étudiées.

Ce travail de synthèse constitue en effet la partie la plus importante de notre recherche, car nous avons dans chaque cas optimisé les étapes de synthèses en effectuant l'introduction ou la modification de différentes fonctions à l'aide de diverses méthodes.

Les composés synthétisés possèdent des cycles aromatiques hexasubstitués reliés entre eux par différentes fonctions. Ceci nous a conduit à utiliser différents groupes protecteurs.

Enfin ce travail de synthèse qui nous a permis d'obtenir les deux composés désirés, l'acide prunastrique et l'acide furfurique, constitue une contribution importante à la connaissance de la chimie des composés aromatiques polysubstitués.

CHAPITRE 9

PARTIE EXPERIMENTALE

9.1 TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES

9.1.1 Chromatographie sur couches minces (ccm)

Le silicsgel nous a permis de séparer toutes les substances lichéniques, ainsi que les produits de synthèses. Il s'est avéré très utile lors des contrôles effectués pendant les réactions.

Type de silicsgel utilisé

Kiesegel 60F , plaques Merck (No. 5554) sur support d'aluminium d'épaisseur 0.2mm.

Nous avons principalement utilisé 4 systèmes de solvants.

Toluène/dioxane/acide acétique.
180/45/5

Toluène/acide acétique.
10/1-4

Ligroïne/acétate d'éthyle.
en proportions variables + 0.5-1.5% d'acide acétique

Ligroïne/acétone.
en proportions variables + 0.5-1.5% d'acide acétique

Les plaques sont révélées à la lumière ultraviolette (264 et 356 nm) puis à l'acide sulfurique 10% suivis d'un chauffage à 110 C pendant 10 minutes.

9.2 CHROMATOGRAPHIE SUR COLONNE

9.2.1 Acides faibles

Nous avons utilisé une colonne ouverte (l. 62cm d. 5.3cm) remplie de silicagel Merck (70-230 mesh, No 7754). Le solvant était composé d'un mélange de toluène et d'acide acétique. (Toluène/AcOH: 20/1-4).

9.2.2 Extrait hexane/AcOEt et synthèses

Pour ces séparations nous avons recouru à la technique de la chromatographie flash [10].

Le silicagel provient de la maison Merck (230-400 mesh, No 9385), les solvants sont élués sous une pression d'azote de 1.5-2 atmosphère avec des débits de 10-25ml/min.

Nous disposions pour effectuer les séparations de 4 colonnes. Suivant la complexité du mélange et la quantité de substance à séparer nous avons choisi les dimensions appropriées.

Diamètre	Quantité à séparer
2 cm.	30-150 mg
4 cm.	150-600 mg
6.5 cm.	0.6-3.5 g
12.5 cm.	3.5-20 g

La hauteur de phase varie entre 15 et 40 cm.

Les éluants utilisés sont déterminés par CCM. Les meilleures séparations sont obtenues avec des systèmes de solvants donnant un Rf de 0.35-0.40 pour la substance à séparer.

Pour des différences de Rf 0.1 entre plusieurs substances la hauteur de phase varie entre 15 et 25 cm. Si la différence de Rf est inférieure à 0.1, nous pouvons augmenter la hauteur de phase jusqu'à 40 cm.

Tous les solvants utilisés sont préalablement purifiés par distillation.

9.3 PURIFICATION DES REACTIFS ET DES SOLVANTS

UTILISES LORS DES SYNTHESES

Les réactifs solides sont utilisés sans purification supplémentaire. (Provenance Fluka. Généralement puriss p.a.).

Les réactifs liquides sont distillés sous atmosphère d'azote et séchés sur tamis moléculaire.

Lors des synthèses nous avons également purifié les solvants suivants:

Toluène:	Distillation puis tamis moléculaire.
Dichlorométhane:	Distillation puis tamis moléculaire.
Diméthylformamide:	(DMF) Distillation puis tamis moléculaire.
Tetrahydrofurane:	(THF) Distillation sur NaH puis sur $LiAlH_4$.
Ether:	Distillation sur NaH puis sur $LiAlH_4$.

Les distillations sont effectuées sous atmosphère d'azote.

9.4 TECHNIQUES ANALYTIQUES

9.4.1 Spectroscopie UV

Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Uvikon 810, en solution dans le méthanol.

9.4.2 Spectroscopie IR

Les spectres IR sont enregistrés à l'état solide (KBr) 0.4% sur un appareil Perkin-Elmer modèle 521.

9.4.3 Résonance magnétique nucléaire

Les spectres sont enregistrés en utilisant le TMS comme référence interne sur deux appareils différents. Varian A60 (60 MHz) et Bruker WP-200 (200 MHz) pour les spectres ^1H et (50.29 MHz) pour les spectres ^{13}C . L'échelle est donnée en ppm avec la valeur 0 pour le TMS.

Les conditions d'enregistrements sur Bruker WP-200 sont les suivantes:

^1H . SF=200, SW=4000 Hz, O1=4000, O2=0, PW=5.0, AQ=2.048
SI=16K

^{13}C (BB.) SF=50.32, O1=12500, O2=3600, DP=7H, SI=16K
SW=11111.11 Hz, AQ=0.737, RD=3.0, PW=7.0 .

^{13}C (CW.) SF=50.32, O1=12500, O2=3600, OP=18H, SI=16K,
SW=11111.11 Hz, AQ=0.737, RD=0.0, PW=7.0 .

^{13}C (GAT.) SF=50.32, O1=12500, O2=2930, DP=12H, SI=16K,
SW=11111.11 Hz, AQ=0.737, RD=0.0, PW=12.0 .

Programme pour les spectres totalements découplés avec effet NOE. (GATEDEC.)

- 1 ZE
- 2 D1 88
- 3 GO-2 D0
- 4 EXIT

9.4.4 Spectrographie de masse

Les spectres effectués par impact électronique ont été enregistrés avec un appareil Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6L à 75 eV.

Les spectres effectués par ionisation chimique ont été enregistrés sur un appareil Nermag R10-10 en introduction directe DCI.

9.5 HYDROLYSES

9.5.1 Basique

Environ 5 mg de substance en solution dans 10 ml de KOH méthanolique 7% sont chauffés à reflux 2 à 4 heures. Après refroidissement la solution est acidifiée avec HCl 2N et extraite à l'éther. La phase organique est concentrée et l'extrait est analysé par CCM.

9.5.2 Acide

Environ 5 mg de substance sont mélangées à 5 ml d'acide sulfurique concentré à 0°C. La solution est maintenue à cette température pendant 3-5 minutes puis hydrolysée sur de la glace et extraite à l'éther. La phase organique est concentrée et l'extrait est analysé par CCM.

9.6 METHYLATION

Environ 20 mg de substance et 40 mg de K_2CO_3 sont mélangés à 25 ml de NDMF sec. Nous ajoutons à cette solution un excès d'iodure de méthyle. La solution est abandonnée pendant 24 heures.

Le mélange obtenu est acidifié à froid avec une solution de HCl 1N et extrait à l'éther. Le dérivé méthylié est purifié par recristallisation ou par chromatographie flash.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] : Y. Asahina et S. Shibata, Chemistry of lichen substances, A. Asher and Co, Amsterdam (1971).
- [2] : C.F. Culberson, Chemical and botanical guide to lichen products, Chapel Hill, Californie (1969).
- [3] : C.F. Culberson, Supplement to " Chemical and botanical guide to lichen products ", The american bryological and lichenological society, USA (1970).
- : C.F. Culberson, W.L. Culberson et A. Johnson , Second supplement to " Chemical and botanical guide to lichen products ", The american bryological and lichenological society, St Louis (1977).
- [4] : J.A. Elix, A.A. Whitton et M.V. Sargent, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Springer Verlag, 45, 103, (1984).
- [5] : S. Huneck, Lichen substances, dans Progress in phytochemistry, 1 , 223 , (1968).
- [6] : G. Nicollier, Thèse université de Neuchâtel, (1979).
- [7] : J.B. Hendrickson, M.V.J. Ramsey et T.R. Kelly, J.Am.Chem.Soc. , 94 , 6834 , (1972).
- [8] : T. Saia et M.V. Sargent, J.Chem.Soc. Perkin, Trans. 1 , 855, (1981).
- [9] : Z.A. Wojciechowski, L.J. Goud et T.W. Goodwin, Phytochemistry, 12 , 1433, (1973).
- [10] : W.C. Still, M. Kahn et A. Mitra, J. Org. Chem. , 43 , 2923, (1978).
- [11] : D. Perret, Travail de diplôme université de Neuchâtel, (1975).
- [12] : J.A. Elix, Aust. J. Chem. , 28 , 849, (1975)
- [13] : S. Huneck et P. Linacheid, Z. Naturforsch., 23b , 717, (1968).
- [14] : S. Huneck, C. Djerassi, D. Becher, M. Barber, M. von Ardenne, K. Steinfeldt et R. Tümmeler , Tetrahedron, 24 , 2728, (1968).
- [15] : J.M. Renaud, Travail de diplôme université de Neuchâtel, (1980).

- [16] : P-A. Marioni, Travail de diplôme université de Neuchâtel, (1981).
- [17] : A.J. Jones, J.A. Elix et U. Engkaninan , Aust. J. Chem., 29 , 1947, (1976).
- [18] : M.V. Bhatt et S.U. Kulkarni, Synthesis, 249, (1983)
- [19] : P. Djura et M.V. Sargent, Aust. J. Chem. , 29 , 1069, (1976).
- [20] : F.M. Dean, J. Goodschild, L.E. Houghton, J.A. Martin, R.B. Morton, B. Parton, A.W. Price et N. Somrichien, Tetrahedron Lett. , 35 , 4153, (1971).
- [21] : C. Beck, Travail de diplôme université de Neuchâtel, (1982).
- [22] : O.H. Barton, L. Sould, D.L.J. Clive, P.D. Magnus et T. Hase, J. Chem. Soc. [C], 2204, (1971).
- [23] : M. Ferigo, Travail de diplôme université de Neuchâtel, (1983).
- [24] : A.I. Meyers et D.L. Temple, J.Am.Chem.Soc. , 92 , 6644, (1970).
- A.I. Meyers et D.L. Temple, J.Am.Chem.Soc. , 92 , 6646, (1970).
- A.I. Meyers, D.L. Temple, D. Haidukewych et E.D. Mihelich, J. Org. Chem. , 39 , 2787 , (1974).
- A.I. Meyers et W.E. Avila, J. Org. Chem. , 46 , 3881, (1981).
- [25] : J.L. Levin et S.M. Weinreb, Tetrahedron Lett. , 23 2347, (1982).
- [26] : T. Sala et M.V. Sargent, J.Chem.Soc. Chem. Commun. 253, (1978).
- [27] : B.O. Lindgreen et T. Nilsson, Acta. Chem. Scand. 27 , 888, (1973).

- [28] : C.8. Purves, C.D. Logan et R.M. Husband,
Can. J. Chem. , 33 , 68, (1955).
- [29] : M.V. Sargent, J.A. Elix et L.M. Godfrey,
J.Chem.Soc. Perkin Trans. 1, 1353,
(1979).
- [30] : W.8. Whalley, J.Chem.Soc. , 3278, (1949).
- [31] : T. Sala et M.V. Sargent, J.Chem.Soc.
Perkin Trans. 1, 877, (1981).
- [32] : P. Djura, M.V. Sargent et P. Vogel, J.Chem.Soc.
Perkin Trans. 1, 147, (1976).
- [33] : M.V. Sargent et P.O. Stransky, J.Chem.Soc. ,
Perkin Trans. 1, 2373, (1982).
- [34] : M.V. Sargent et P.O. Stransky, J.Chem.Soc. ,
Perkin Trans. 1, 231, (1983).
- [35] : W.E. Smith, J. Org. Chem. , 37 , 3972, (1972).
- [36] : W.D. Ollis et coll. , Proc. Chem. Soc. , 393,
(1960).
- [37] : P.M. Mc Ewin et M.V. Sargent, J.Chem.Soc.
Perkin Trans. 1, 883, (1981).
- [38] : P. Allemand, Travail de diplôme université
de Neuchâtel, (1983).
- [39] : O. Tinenbart, Travail de diplôme université
de Neuchâtel, (1983).
- [40] : J.A. Elix, J.R. Cannon, T.M. Creps, B.V. Metcalf,
G. Vinciguerra et M.V. Sargent, J. Org. Chem.
{C}, 3495, (1971).
- [41] : E.G. Sundholm et S. Huneck, Chemica Scripta,
197, 16 , (1980).
E.G. Sundholm et S. Huneck, Chemica Scripta,
233, 18 , (1981).
- [42] : W.L. Culberson, C.F. Culberson et A. Johnson,
Mycologia, 604, 69 , (1977).