

UNIVERSITE DE NEUCHATEL
FACULTE DES SCIENCES

Synthèse de depsides
et depsidones
Approche biomimétique

Thèse présentée à la Faculté des Sciences par

Cesar Pulgarin

Chimiste diplômé de
l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de
docteur ès sciences

Institut de Chimie
de l'Université
de Neuchâtel

Mars 1989

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Synthèse de depsides et depsidones.....

Approche biomimétique.....

de Monsieur Cesar Pulgarin.....

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

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

MM. les professeurs R. Tabacchi,.....

A. Jacot-Guillarmod et P. Vogel.....

(Univ. de Lausanne).....

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 31 mai 1990.....

Le doyen :


Cl. Mermod

à ma famille
à ceux qui m'ont aidé

Le présent travail a été effectué dans les laboratoires de Chimie Organique Analytique de juillet 1984 à octobre 1988 sous la direction de Monsieur le

Professeur R. Tabacchi

à qui j'exprime ma profonde gratitude pour m'avoir conseillé, encouragé et pour avoir mis à ma disposition tous les moyens scientifiques, techniques et économiques nécessaires à la réalisation de ce travail. Son soutien m'a également permis de parfaire ma formation par des cours et des stages à l'Université de Genève et à l'étranger, afin d'obtenir un certificat en Chimie Analytique et de l'environnement.

Je remercie les membres du jury à savoir, Messieurs les Professeurs A. Jacot-Guillarmod et P. Vogel.

Je manifeste ma reconnaissance aux Docteurs :

- J. Gunzinger qui m'a orienté avec compétence à mon arrivée à l'institut.
- S. Claude pour la réalisation très soignée de nombreux spectres RMN-¹H.
- G. Tsoupras et T. Zesiger pour la réalisation des spectres de masse.
- G. Tsoupras, J. Gordon, G. Jeanneret et T. Zesiger qui m'ont fait profiter de leur expérience par des discussions et des conseils enrichissants.

Mes remerciements s'adressent encore à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail :

- ma femme Jacqueline et notre fils Adrian.

- mes collègues assistants, Messieurs P. Allemand, P. De Angelia, F. Blaser, P. Deschenaux, M. Ferigo, A. Hareed et M. Lymann.
- Messieurs F. Blaser, T. Zesiger, M. Muehlebach, Ch. Gränicher et G. Gremaud qui ont fait considérablement avancer mon travail pendant leur travaux de diplômés.
- Madame le Professeur H. Stoeckli-Evana et Monsieur L. Currit pour les calculs des orbitals moléculaires.
- Mesdemoiselle M. F. Nussbaum, C.-L. Porret, V. Ungricht, M.-T. Camarda, et Monsieur J.-A. Gyger qui ont effectué une partie de leurs atages de laborant sous mon orientation.
- la maison Robertet pour la fourniture du β -orsellinate de méthyle.
- Madame P. Zosso qui avec grand dévouement a dactylographié ce travail.
- l'Etat de Neuchâtel pour m'avoir confié un poste d'assistant.

A B R E V I A T I O N S

Bzl, Bn	:	benzyle
i-prop-	:	isopropyle
Ac-	:	acétyle
NBS	:	N-bromosuccinimide
DMF	:	Diméthylformamide
HMTA	:	Héxaméthylènetétramine
DMSO	:	Diméthylsulfoxyde

T A B L E D E M A T I E R E S

Remerciements

Table de Matièrea

Chapitre 1		1
1	Introduction	3
1-1	AVANT PROPOS	3
1-2	LES LICHENS	3
	COMPOSES LICHENIQUES	7
1-3	DEPSIDES	8
1-4	DEPSIDONES	10
Chapitre 2		19
2	Etat de Recherche	15
2-1	METHODES DE SYNTHESE S'APPUYANT SUR DES THEORIES BIOSYNTHETIQUES	15
2-1-1	Synthèse des depsidones par couplage oxydatif d'un para-depside	15
2-1-2	Synthèse des depsidones par couplage oxydatif d'une benzophénone	17
2-1-3	Synthèse des depsidones par réarrangement de Smiles d'un depside	24
2-2	APERCU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHESE DE PHTALIDES	28
2-2-1	Formation des phtalides par hydrolyse d'un γ -bromo acide	29
2-2-2	Formation des phtalides par hydrolyse d'un γ -bromo ester	31
2-2-3	Formation des phtalides par hydrolyse d'un γ -acétoxy ester	34
2-2-4	Autre voie de synthèse des phtalides (sans photohalogénéation)	35
2-2-5	Condensation de phtalides par réaction d'Ullmann	36
2-2-6	Formation d'un phtalide à partir d'une depsidone	37
2-2-7	Conclusions sur l'étude bibliographique concernant la synthèse des phtalides	37

Chapitre 3		39
3	But du travail et recherche entreprise	41
Chapitre 4		43
4	Méthodologie de la synthèse	45
4-1	INTRODUCTION	45
4-2	PROTECTION ET REGENERATION DES FONCTIONS PHENOLIQUES	45
4-2-1	Formstion d'un éther benzylique	45
4-2-2	Acétylstion	47
4-2-3	Pormstion d'éthers méthyliques et isopropyliques	48
4-3	PROTECTION ET REGENERATION DES ACIDES BENZOIQUES	52
4-4	FORMYLATION	54
4-4-1	Méthode de Gsttermann modifiée	54
4-4-2	Résction de Vilsmeier-Hssck POCl_3/DMF	55
4-4-3	$\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3/\text{TiCl}_4$ ou SnCl_4	56
4-4-4	Résction de Duff modifiée	60
4-4-5	Formylstion sélective d'un phénol	62
4-5	PROTECTION DES ALDEHYDES	63
4-6	REDUCTION DES ALDEHYDES	64
4-7	OXYDATION DES ALDEHYDES	65
4-7-1	Conversion en phénols psr oxydstion de Bseyer-Villiger	65
4-7-2	Conversion en acide	66
4-8	DECARBOXYLATION DES ACIDES	68
4-9	BROMATION RADICALAIRE	69
4-10	SYNTHESE DES DEPSIDES	72
4-11	SYNTHESE DES DEPSIDONES	73
4-11-1	Synthèse des depsidones psr ls conversion benzophénone-grissdiènedione-depsidone	73
4-11-2	Synthèse des depsidones psr fermeture oxydstive d'un depside	74
4-11-3	Synthèse des depsidones psr résrangement de Smiles d'un depside	75
Chapitre 5		77
5	Synthèse de l'ériodermine	79

Chapitre 6		85
6	Synthèse des Pseudocypbellarinae A et B	87
Chapitre 7		93
7	Synthèse de l'acide Décarboxythannolique	95
Chapitre 8		101
8	Synthèse du virensate de méthyle	103
	Introduction, résultats et discussion	103
	Partie expérimentale	105
	Bibliographie	107
Chapitre 9		109
9	Essais de synthèse de la Cetrariastrumine	111
9-1	INTRODUCTION	111
9-2	RESULTATS ET DISCUSSION	111
	Partie expérimentale	117
	Bibliographie	124
Chapitre 10		127
10	Contribution à la synthèse des depsidones comportant un cycle hydroxyphthalide	129
10-1	BUT DU TRAVAIL	129
10-2	INTRODUCTION	129
10-3	STRATEGIE SUIVIE DANS LA VOIE METTANT EN JEU LA TRANSFORMATION BENZAPHENONE GRISADIENDIONE DEPSIDONE	132
	SYNTHESE DE L'ACIDE-4-(BENZYLOXY)-5-ISOPROPOXY-7-ISOBENZO FURAN-1(3H)-ONE	135
10-4	SYNTHESE DE L'ACIDE-4-(BENZYLOXY)-5-ISOPROPOXY-7-ISOBENZO FURAN-1(3H)-ONE	137
10-4-1	Synthèse du diacétoxy-2,4-dibromo-3,5-méthyl-6 benzoate de méthyle	142
10-4-2	Synthèse du diacétoxy-2,4-dibromo-3,5-bromométhyl-6 benzoate de méthyle	142
10-4-3	Synthèse du diacétoxy-2,4-acétoxyméthyl-6 dibromo-3,5-benzoate de méthyle	143
10-4-4	Synthèse du dibromo-4,6 dihydroxy-5,7-isobenzofuran-1(3H)-one par hydrolyse basique de 4	144

10-4-5	Synthèse du dihydroxy-5,7-isobenzofuran-1(3H) à partir de 5	144
10-4-6	Synthèse du diacétoxy-2,4 bromométhyl-6 benzoate de méthyle	145
10-4-7	Synthèse du diacétoxy-2,4 acétoxyméthyl-6 benzoate de méthyle	146
10-4-8	Synthèse du dihydroxy-5,7 isobenzofuran-1(3H)-one à partir de 10	146
10-4-9	Synthèse du dibromo-3,5 dihydroxy-2,4 bromométhyl-6 benzoate de méthyle	147
10-4-10	Synthèse du dibromo-4,6 dihydroxy-5,7 isobenzofuran- 1(3H)-one par hydrolyse neutre de 11	147
10-4-11	Synthèse du bis(benzyloxy-5,7 isobenzofuran-1(3H)- one	148
10-4-12	Synthèse du diisopropoxy-5,7 isobenzofuran-1(3H)-one phtalide	148
10-4-13	Synthèse du formyl-4-diisopropoxy-5,7 isobenzofuran- 1(3H)-one	149
10-4-14	Synthèse du (benzyloxy)-5 formyl-4 isopropoxy-7 isobenzofuran-1(3H)-one	150
10-4-15	Synthèse de l'acide-4-(benzyloxy)-5 isopropoxy-7- isobenzofuran-1(3H)-one	150
10-4-16	Discussion	151
10-4-17	Précisions sur certaines étapes	153
	SYNTHÈSE DE L'ACIDE-4-(BENZYLOXY)-5-ISOPROPOXY- 7-METHYL-6-ISOBENZOFURAN-1(3H)-ONE	155
10-5	SYNTHÈSE DE L'ACIDE-4-(BENZYLOXY)-5-ISOPROPOXY- 7-METHYL-6-ISOBENZOFURAN-1(3H)-ONE	157
10-5-1	Photobromation du diisopropoxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle	164
10-5-2	Synthèse du diacétoxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle	164
10-5-3	Photobromation du diacétoxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle	165
10-5-4	Synthèse du dihydroxy-5,7-méthyl-6-isobenzofuran- 1(3H)-one	166
10-5-5	Synthèse du diacétoxy-2,4-bis(bromométhyl)-3,6 benzoate de méthyle	167

10-5-6	Synthèse du bis(acétoxyméthyl)-3,6 diacétoxy-2,4 benzoate de méthyle	167
10-5-7	Essai d'hydrolyse neutre du dibromo ester	168
10-5-8	Synthèse du diacétoxy-2,4-(dibromo)méthyl-3-bromométhyl-6 benzoate de méthyle	168
10-5-9	Essais d'hydrolyse du tribromo ester	169
10-5-10	Essai de lactonisation du γ -bromo ester (25) catalysée par du silicagel	172
10-5-11	Synthèse du diacétoxy-2,4-acétoxyméthyl-6-(dibromo)méthyl-3 benzoate de méthyle	172
10-5-12	Hydrolyse neutre du γ -acétoxy ester Synthèse du diacétoxy-2,4-(dibromo)méthyl-3-hydroxyméthyl-6 benzoate de méthyle	174
10-5-13	Essais de réduction du γ -acétoxy ester	174
10-5-14	Synthèse non reproductible du dihydroxy-5,7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one phtalide (22) à partir de 28	175
10-5-15	Réduction du γ -acétoxy ester (28) par le borohydrure de sodium	175
10-5-16	Synthèse du diacétoxy-2,4-acétoxyméthyl-6-méthyl-3 benzoate de méthyle	176
10-5-17	Essais d'obtention du dihydroxy-5,7-méthyl-6 isobenzofuran-1(3H)-one (22) par hydrolyse de l'ester	177
10-5-18	Synthèse du bromo-5-dihydroxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle	178
10-5-19	Synthèse du diacétoxy-2,4-bromo-5-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle	179
10-5-20	Photobromation du diacétoxy-2,4-bromo-5-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle	179
10-5-21	Essais de monobenzoylation du dihydroxy-5,7 méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (22) Obtention du bis (benzyloxy)-5,7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one	180
10-5-22	Synthèse du formyl-4-dihydroxy-5,7-méthyl-6 isobenzofuran-1(3H)-one	181
10-5-23	Synthèse de l'acétoxy-4-isopropoxy-2-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle	181
10-5-24	Photobromation de l'acétoxy-4-isopropoxy-2-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle	182
10-5-25	Synthèse du hydroxy-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one	183

10-5-28	Hydrogénation de l'hydroxy-5-hydroxyméthyl-6-isopropoxy-7-isobenzofursn-1(3H)-one	184
10-5-27	Synthèse du formyl-4-hydroxy-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one	184
10-5-28	Synthèse du (benzyloxy)-5-formyl-4-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofursn-1(3H)-one	185
10-5-29	Synthèse de l'acide-4-(benzyloxy)-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofursn-1(3H)-one	186
10-5-30	Discussion	187
10-6	ESSAIS DE SYNTHESE D'UNE BENZOPHENONE	192
10-6-1	Mode opératoire type pour la synthèse des benzophénones	193
10-6-2	Discussion	194
10-7	ESSAI DE SYNTHESE D'UNE DEPSIDONE PAR REARRANGEMENT DE SMILES D'UN DEPSIDE	196
10-7-1	Synthèse du dibromo-3,5-diméthoxy-2,4-méthyl-6 benzoste de méthyle	198
10-7-2	Synthèse du bromométhyl-6-dibromo-3,5-diméthoxy-2,4 benzoste de méthyle	198
10-7-3	Synthèse du dibromo-4,6-diméthoxy-5,7-isobenzofursn-1(3H)-one	199
10-7-4	Synthèse du diméthoxy-5,7-isobenzofursn-1(3H)-one	199
10-7-5	Synthèse du diméthoxy-5,7-formyl-4-isobenzofuran-1(3H)-one	200
10-7-6	Synthèse du dihydroxy-5,7-formyl-4-isobenzofuran-1(3H)-one	200
10-7-7	Synthèse du bis(benzyloxy)-5,7-formyl-4-isobenzofuran-1(3H)-one	201
10-7-8	Synthèse du bis(benzyloxy)-5,7-hydroxy-4-isobenzofursn-1(3H)-one	201
10-7-9	Synthèse du formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6 benzoste de bis(benzyloxy)-5,7-isobenzofuran-1(3H-one)yle	202
Chapitre 11		205
11	Résumé et Conclusions	207

Chapitre 12	214
12 Partie expérimentale	216
12-1 SYNTHES	216
12-2 TECHNIQUES DE SEPARATION ET ANALYSE	216
12-2-1 Chromatographie sur couche mince (CCM)	216
12-2-2 Chromatographie	217
12-2-3 Analyse instrumentale	217
Bibliographie	220

Note : Par des raisons pratiques la numérotation des composés est indépendante d'un chapitre à l'autre.

La bibliographie des chapitre 5, 6, 7, 8, 9, se trouve à la fin des chapitres respectifs.

C H A P I T R E 1

I N T R O D U C T I O N

1. INTRODUCTION

1-1 AVANT PROPOS

L'intérêt manifesté par notre laboratoire dans l'étude de la composition chimique des lichens a permis, depuis une douzaine d'années, la réalisation de trois travaux importants aboutissant à des thèses de doctorat.

Les travaux de Nicollier [1] sur Evernia prunastri (L.) Ach.; d'Allemand [2] sur Evernia prunastri (L.) Ach., Cladonia furcata (Huds) Schrad. et Cladonia stereoclada, portent principalement sur la séparation et l'identification des composés. Quant à Gunzinger [3], il a effectué l'analyse de Pseudevernia furfuracea (L.) Ach. (particulièrement des substances depsidiques), suivie de la synthèse d'un depside et d'une depsidone.

Notre travail a comme but de synthétiser de nouveaux depsides et depsidones en s'inspirant des trois théories biosynthétiques existantes.

1-2 LES LICHENS [4 à 6]

Les lichens sont des végétaux très répandus dans la nature. Ils se présentent sous forme de tâches ou de croûtes, de lames foliées, de lanières ou de filaments dressés ou pendants. De couleur variable (gris, bruns, noirs, verdâtres ou orangés), ils n'ont que quelques centimètres de haut. Ils font partie des plantes qui n'ont jamais de fleurs, les cryptogames. Tout comme les mousses, les algues et les champignons, ils appartiennent aux espèces qui se caractérisent par l'absence de vaisseaux dans leurs tissus. Ils diffèrent cependant des mousses et des algues en ce que leurs tissus végétatifs ne sont pas uniformément remplis de chlorophylle, et des champignons, en ce qu'ils n'en sont pas complètement dépourvus.

Les lichens présentent une constitution bien particulière : ils sont le résultat de l'association d'une algue et d'un champignon qui vivent en symbiose, chacun échangeant des substances de croissance avec l'autre.

L'algue, capable de photosynthèse, fournit au champignon des substances carbonées nutritives tandis que le champignon, qui constitue l'essentiel de la morphologie du lichen, fournit entre autres l'humidité nécessaire au développement de l'algue. Leur reproduction s'effectue le plus souvent par détachement de fragments (sorédies) qui contiennent des filaments du champignon ainsi que des cellules de l'algue, et qui sont propagés par le vent.

Ayant des besoins modestes, les lichens colonisent tous les substrats possibles : terre, écorces, bois, feuilles coriaces, rochers siliceux ou calcaires, vieux murs, verre etc., substrats secs ou mouillés par l'eau douce ou, sur le littoral, par les embruns, les vagues ou la submersion à chaque marée.

Si, d'une façon générale, ce sont les pays à climat humide qui leur sont les plus favorables (climats de type océanique, étage montagnard des pays tempérés, montagnes tropicales), ils résistent toutefois à des conditions climatiques extrêmes : certaines espèces supportent des températures de +100 °C, d'autres des températures de -200 °C.

En cas de sécheresse, ils se mettent en état de vie ralentie, par blocage de leur métabolisme, et ils retrouvent vie, des mois ou même des années après, dès qu'ils sont replacés dans une atmosphère humide. Leur activité métabolique est également réduite en cas de grand froid.

Ces particularités font des lichens les végétaux les plus âgés de la flore terrestre et ceux dont la durée de vie est la plus longue : elle dépasse 200 ans en moyenne et, dans les régions les plus froides elle peut atteindre plusieurs milliers d'années. Ils représentent aussi la dernière végétation qu'on rencontre vers les pôles et la limite des neiges et des glaces éternelles. Ils sont particulièrement abondants dans la toundra arctique (climat froid et sec).

L'originalité des lichens réside dans la production et l'excrétion de nombreux corps chimiques, la plupart originaux et insolubles dans l'eau, nommés improprement "acides lichéniques". 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, stérois. Les plus abondantes sont des composés aromatiques : depsides,depsidones, depsones, dérivés de l'acide pulvinique, quinones, xanthones et dibenzofuranes.

Certaines de ces substances sont utilisées en taxonomie. Elles permettent une meilleure classification des lichens. En effet, dans l'ensemble, la constitution chimique d'une espèce est constante ou varie très peu, tandis que les différences morphologiques sont souvent insignifiantes entre les espèces de lichens.

On connaît actuellement près de vingt mille espèces de lichens, et ce nombre s'accroît chaque année. 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 : le "Lichen d'Islande" (Cetraria islandica) est toujours utilisé pour confectionner "la pâte de Lichen" émolliente. Les produits glucidiques des membranes, hydrolysées, donnent des sucres fermentescibles en alcool.

Par certains constituants, beaucoup d'espèces fournissent des teintures de haute qualité; leur emploi est cependant en régression suite à la concurrence des colorants synthétiques, mais reste toujours en faveur chez les populations nordiques.

Quelques espèces, dont la "mousse de chêne" (Evernia prunastri), sont encore utilisées en parfumerie.

Dans les temps anciens et à l'époque médiévale, les produits pharmaceutiques issus des lichens étaient très prisés. Des études récentes ont montré qu'un grand nombre de composés lichéniques possèdent des propriétés antibactériennes et fongicides.

Les propriétés antibiotiques de l'acide usnique servent dans la pharmacopée de plusieurs pays. Il n'existe pourtant presque pas de production industrielle d'antibiotiques lichéniques, car ceux-ci semblent être désactivés par le sérum. D'autre part, les lichens ne poussent que très lentement et jusqu'à présent il n'a pas été possible de les cultiver.

Leur présence dans un milieu naturel est susceptible de donner des indications sur les caractères physiques et chimiques de ce milieu. En effet, certaines espèces ne croissent que sur un hôte donné : roche calcaire ou siliceuse, terre humide, écorces acides ou encore stations riches en nitrates. Leur taux de croissance permet de dater certains substrats qu'elles colonisent (moraines, par exemple).

Leur abondance fournit à l'hygiéniste un test de salubrité de l'air : l'appauvrissement en certaines espèces semble lié à la présence d'anhydride sulfureux se dégageant des industries. Par oxydation et entraînement dans l'eau de pluie, l'acide sulfurique modifie les substrats contribuant ainsi à la dispersion des lichens implantés.

Les lichens sont également de bons accumulateurs de retombées nucléaires. Leur rôle d'avertisseur écologique est connu depuis le début du siècle, mais ce n'est que depuis quelques années qu'ils sont utilisés d'une manière approfondie pour étudier l'effet des pollutions.

Les ouvrages de Shibata [7], Culberson [8,9] et la revue d'Elix et coll. [10] retracent de manière exhaustive l'étude de certaines espèces du point de vue de la composition chimique.

COMPOSES LICHENIQUES [10, 11]

Acides γ -lactoniques

Acides gras

Ditèrpenes

Triterpènes

Stéroïdes

Caroténoïdes

Sucres

Dérivés monoaryliques de l'orcinol et du β -orcinol

Depsides

Depsidones

Depsones

Dérivés de chromanones et xanthones

Quinones

Dibenzofurane et dérivés

Acide pulvinique et dérivés

Composés azotés

Composés soufrés

Acides aminés, vitamines et enzymes

Pour la chimiotaxonomie, les biologistes utilisent uniquement la distribution des depsides, depsidones et depsones dans les différentes espèces de lichens. Ces substances sont les plus importantes en nombre et en quantité.

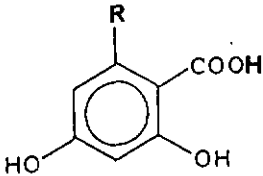
Dans ce travail seront effectuées des synthèses de depsides et de depsidones.

1-3 DEPSIDES

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

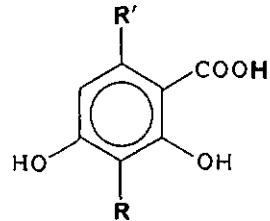
Les cycles aromatiques précurseurs ont une structure de base du type orcinol ou β -orcinol qui résultent de la condensation d'acétyle-S-CoA avec trois unités de malonyl-S-CoA [12]

orcinol



R = CH₃, C₃H₇, C₅H₁₁, C₇H₁₅

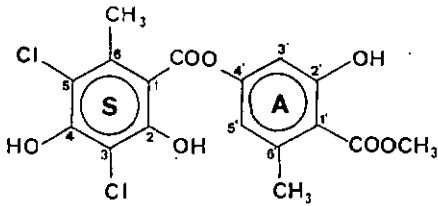
β -orcinol



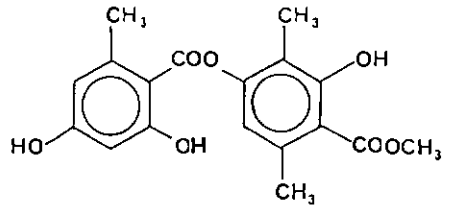
R = CH₃, CH₂OH, CHO, COOH

R' = CH₃

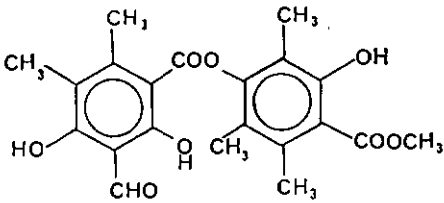
La variabilité structurelle des depsides est fonction aussi bien de la structure de base des cycles aromatiques que de la manière dont ils sont substitués et liés entre eux. Les molécules suivantes sont des exemples de différentes combinaisons existantes.



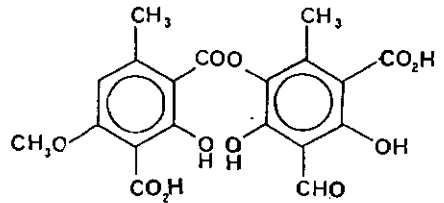
p-depside d'orcinoïl
Timiduline



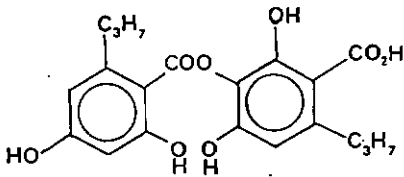
p-depside d'orcinoïl et β-orcinoïl
Méthyl-3'-lécanorate de méthyle



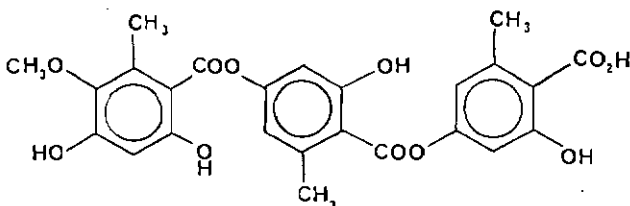
p-depside du β-orcinoïl
Pseudocyphéllarine A



m-depside du β-orcinoïl
Acide thamnolique



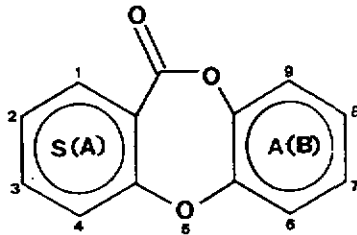
m-depside de l'orcinoïl
Acide [(dihydroxy-2,4-propyl-6-phényloxy)carbonyl]-3'-dihydroxy-2',4'-propyl-6' benzoïque



tridepside de l'orcinoïl
Acide o-méthyl-5 hiascique

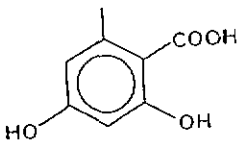
1-4 DEPSIDONES

Les depsidones représentent la seconde classe en abondance des composés lichéniques et fongiques. Leur structure de base est une dibenzodioxépine :

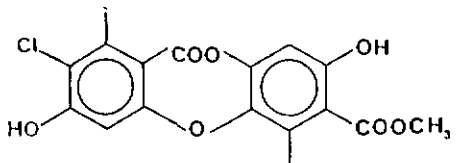


Par analogie avec les depsides, les depsidones sont classées selon le type des cycles précurseurs (orcinol ou β -orcinol).

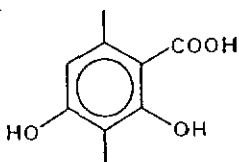
Il existe des depsidones dont les deux cycles S et A (=A et B) dérivent soit de l'acide orsellinique, soit de l'acide β -orsellinique.



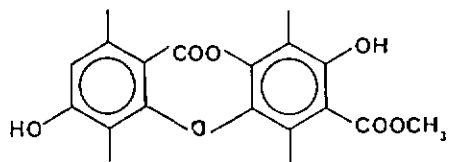
Acide orsellinique



Lecidéofidine (=chloro-2-dihydroxy-3,8 diméthyl-1,6-oxo-11-11H-dibenzo[b,e]dioxépine[1,4]carboxylate-7 de méthyle)



Acide β -orsellinique



Acide hypoprotétrarique

Maia on connaît aussi des depsidones dont les structures dérivent des combinaisons suivantes :

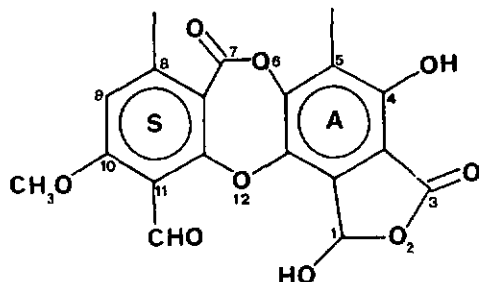
	<u>Cycle S(A)</u>	<u>Cycle A(B)</u>	<u>Exemple</u>
1.	Ac. β -orsellinique	Ac. orsellinique	acide notatique
2.	Ac. orsellinique	Ac. β -orsellinique	fulgoïcine

Depsidones comportant un cycle hydroxyphtalide

On a découvert jusqu'à ce jour 14 depsidones dérivées de l'acide β -crsellinique, possédant une fonction hydroxyphtalique sur le cycle A. Une seule de ces depsidones dérive de l'acide orsellinique (cf. p. 131)

Selon "Chemical Abstracts" ces composés ont la structure d'une isobenzofurobenzodioxépine. Ainsi, par exemple, l'acide stictique selon la numérotation IUPAC est :

7H-isobenzofuro [4,5-b] formyl-11-dihydro-1,3-dihydroxy-1,4-méthoxy-10-diméthyl-5,8 dioxo-3,7-benzodioxépine [1,4].



acide stictique

Notons que l'atome de carbone 1 dans ces depsidones est asymétrique. Le cycle hydroxyphtalide cependant est relativement labile et peut s'ouvrir pour donner l'acide phtalaldéhydique. Cette ouverture est réversible et on aboutit, après fermeture, au mélange racémique d'hydroxyphtalides. Ceci est illustré par le fait que Shimada et al. [13] n'ont mesuré aucun pouvoir rotatoire sur un extrait naturel de l'acide cryptostictique.

Le schéma de formation biosynthétique des depsidones est encore à ce jour objet de discussion. Il existe au moins trois propositions importantes qui ont servi de modèles aux méthodes "biomimétiques" utilisées au laboratoire. Ces méthodes seront discutées dans le chapitre suivant.

C H A P I T R E 2

ETAT DES RECHERCHES

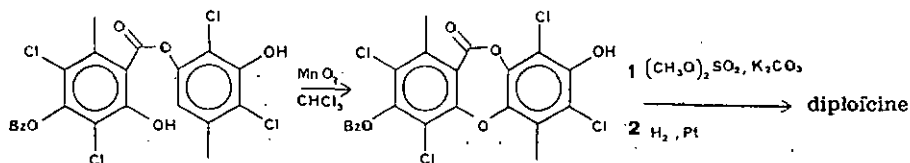
2. ETAT DES RECHERCHES

2-1 METHODES DE SYNTHESE S'APPUYANT SUR DES THEORIES BIOSYNTHETIQUES

L'estérification au moyen d'un agent de condensation (ex: CF_3COOH) entre un acide aromatique et d'un phénol diversement substitués est la seule méthode utilisée pour la synthèse des depsides. Les substituants qui peuvent gêner l'estérification ou favoriser des réactions parasites doivent être convenablement protégés. Entre 1972 et 1982, 52 nouveaux depsides ont été ainsi préparés. Si pour les depsides cette méthode est généralement acceptée comme biomimétique, il n'en va pas de même pour les depsidones. En effet, pour ces substances, plusieurs méthodes de synthèse, dont trois s'inspirant des théories biosynthétiques, ont été utilisées jusqu'à nos jours. Dans les points suivants nous ferons une description de ces théories par ordre chronologique.

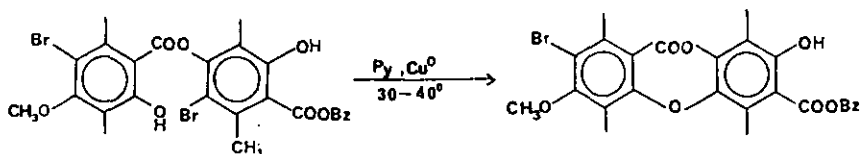
2-1-1 Synthèse des depsidones par couplage oxydatif d'un para-depside

Une première hypothèse sur la biosynthèse des depsidones est formulée par Barton en 1957 [14]. D'après lui, les depsidones résultent du couplage oxydatif des p-depsides. La synthèse de la diploïcine est réalisée sur ce modèle en 1960 par Ollis et coll. [15]. Elle est proposée comme méthode biomimétique et consiste à former le pont éther de la depsidone sur le depside correspondant par oxydation au MnO_2 dans le chloroforme :



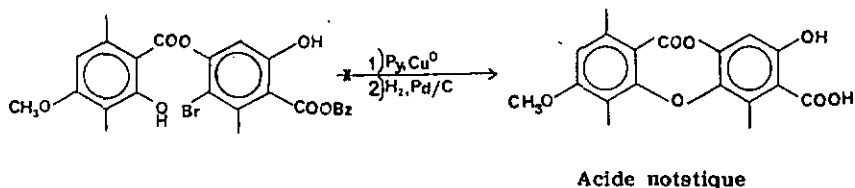
Bien que les halogènes substitués sur le depside favorisent cette fermeture oxydative, le rendement est faible. Cette première méthode n'est plus utilisée par la suite, car la fermeture est généralement difficile à effectuer.

En 1975, Sargent et al. [16] s'inspirent de cette méthode pour tenter la cyclisation d'un depside bromé par une réaction d'Ullman.



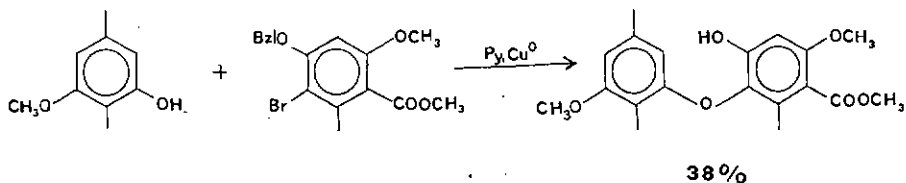
L'acide méthoxy-4-hypoprotocétrarique est ensuite obtenu par débromation et débenzylation hydrogénéolytique catalysée par le palladium. La réaction d'Ullman ne donne que 13 % de rendement.

Les mêmes auteurs essayent, par analogie, la synthèse de l'acide notatique :



Dans ce cas, le depside, qui ne diffère du précédent que par l'absence d'un méthyle sur le cycle A et d'un Br sur le cycle S, ne cyclise pas. Cet échec illustre bien la difficulté qu'ont les depsides à cycliser par condensation d'Ullman.

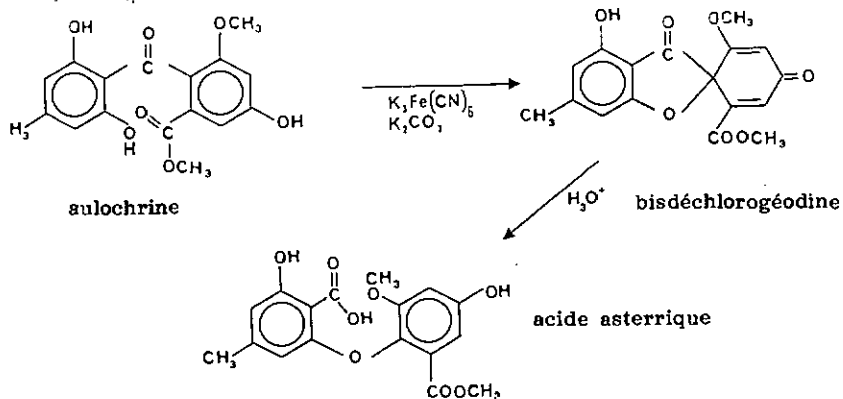
Sargent et al. contournent cet obstacle : ils forment, en premier lieu, le diphenyléther par condensation d'Ullman, puis, ils aboutissent à l'acide notatique par des fonctionnalisations et des déprotections successives [16].



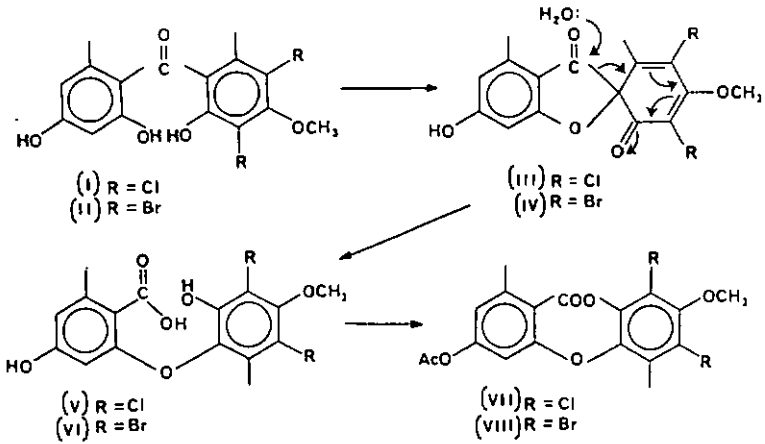
Cette dernière méthode a été pendant de nombreuses années la plus utilisée pour les synthèses des depsidones.

2-1-2 Synthèse des depsidones par couplage oxydatif d'une benzophénone

En 1972, Hendrickson et coll. [17] mettent en doute la généralisation et l'efficacité de la fermeture d'un cycle à sept membres proposée par Barton. Ils pensent qu'une fermeture à cinq membres, telle qu'elle se produit pour passer d'une dihydroxy-2,4-benzophénone à une grisadiénedione [18] est cinétiquement plus favorable. On connaissait déjà des conversions de ce type: ainsi la sulochrine est convertie par couplage oxydatif en bisdechlorogéodine, laquelle est hydrolysée pour donner l'acide asterrique [19].

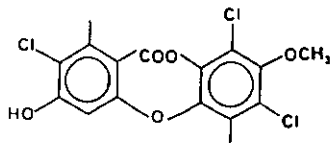


Par analogie, Hendrickson et coll. [17] oxydent les benzophénones I et II pour obtenir les produits V et VI résultant de l'hydrolyse des grissdiènediones intermédiaires III et IV. Les depsidones VII et VIII sont obtenues par traitement des diphenyléthers avec l'anhydride acétique chaud.

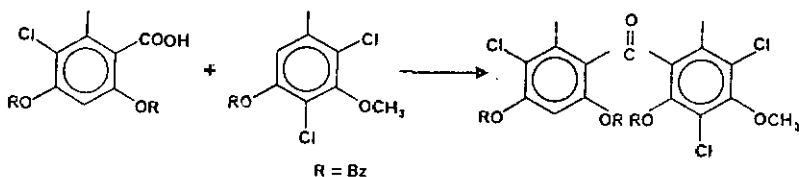


C'est en 1981, suite à de nombreuses expériences et spéculations [20, 21], que Sals et Sargent éclaircissent le mécanisme de conversion benzophénone → grissdiènedione → depsidone et suggèrent que la biosynthèse des depsidones suit le même chemin [22].

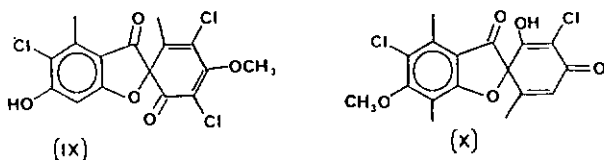
Dans leurs travaux, ils effectuent la synthèse de la déchlorodiploïcine :



Les dérivés orselliniques protégés sous forme d'éthers benzyliques conduisent à une benzophénone par condensation de type Friedel-Crafts en présence d'anhydride trifluoroscétique :

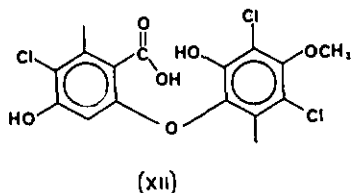
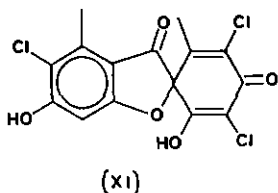


L'hydroxybenzophénone (R=H) est ensuite obtenue par débenzylation hydrogénolitique (H₂-Pd/C). Par traitement de l'hydroxybenzophénone pendant 30 secondes dans une solution aqueuse de K₂CO₃ en présence de ferricyanure de potassium (K₃[Fe(CN)₆]) ils obtiennent, avec un bon rendement, la grisadiénedione (IX) et non la grisadiénedione linésire (X) :



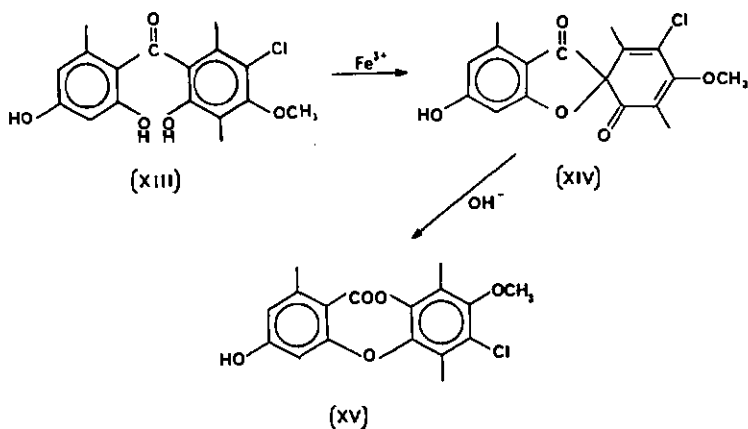
L'identification de (IX) se fait par RMN puisque cette substance se distingue de (X) par la présence d'un proton aromatique. A ce stade les auteurs suspectent déjà une orientation dans le couplage oxydatif.

Si l'oxydation est poursuivie 15 minutes, les produits obtenus sont la grissdiènedione linéaire déméthylée (XI) et la forme tautomère de (IX), la déchlorodiploïcine (cf. p. 18).



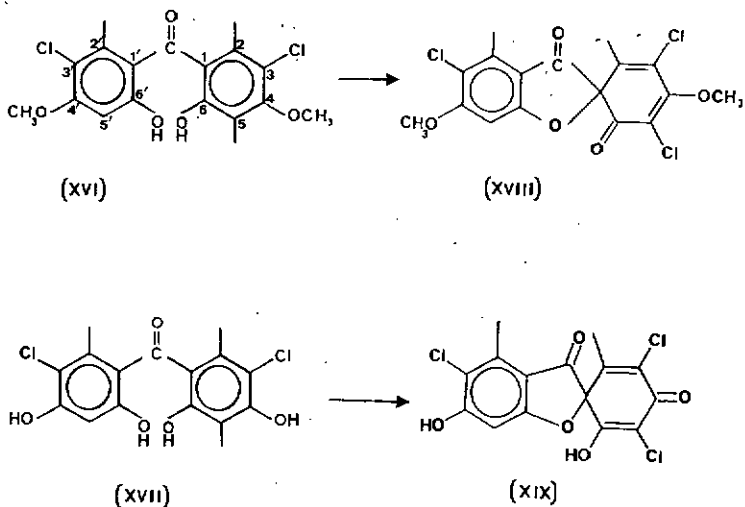
Par traitement basique pendant 3 heures, (IX) est converti en déchlorodiploïcine, en grissdiènedione (XI) et en acide (XII).

De même, une oxydation pendant 2 minutes de la benzophénone (XIII) mène à la grissdiènedione (XIV) qui, après hydrolyse basique, produit la depsidone (XV).

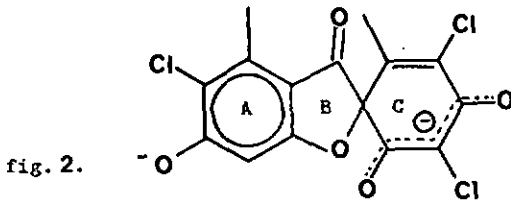
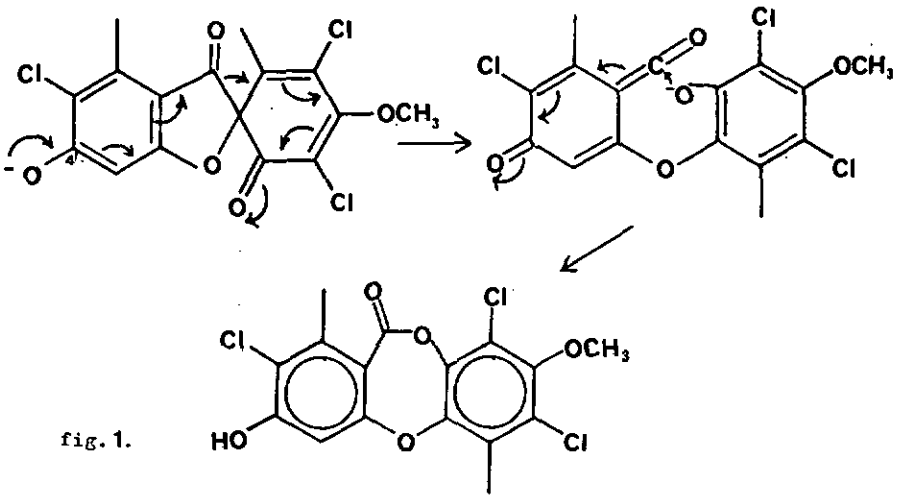


Ce dernier exemple confirme l'orientation très nette du couplage oxydantif des benzophénones.

Par ailleurs un couplage oxydatif des benzophénone (XVI) et (XVII) n'aboutit respectivement qu'aux grisadiénédiones (XVIII) et (XIX). Ces grisadiénédiones ne se réarrangent pas en depsidone par hydrolyse basique.

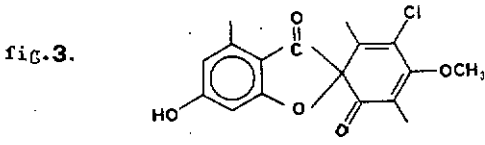
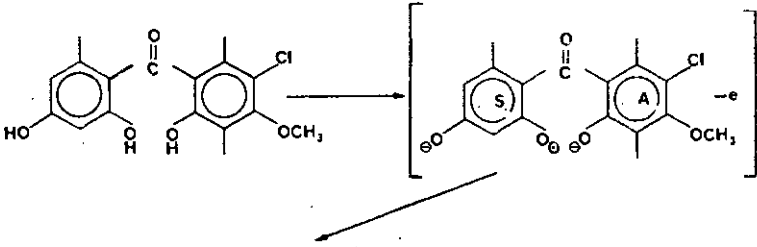


De ces observations, Sargent et coll. concluent que le réarrangement grisdiénédione-depsidone lors d'une hydrolyse basique doit passer par un intermédiaire céténique (fig. 1). La grisadiénédione (XVIII) possède un méthoxy en position 4'. De ce fait il ne peut pas se former de phénolate à cette position en milieu basique, et l'intermédiaire céténique ne peut pas se constituer. Pour la grisdiénédione (XIX), l'ion phénolate existe en 4', ainsi que sur le cycle C (fig. 2). L'intermédiaire céténique ne se forme pas, car la rupture de la liaison cycle C-benzophénone, qui donnerait naissance à un diphenolate peu favorable, ne se produit pas.



Sargent et coll. constatent que les grissadiènediones (XVIII) et (XIX) de même que celles qui sont convertibles par hydrolyse basique sont capables de se transformer en depsidone par réarrangement thermique si on les chauffe sous forme de cristaux ou en solution jusqu'au point de fusion. Ils constatent également que, pour pouvoir se réarranger en depsidone, la grissadiènedione doit posséder une fonction cétone ou phénol en 4' (fig. 1).

Les mêmes auteurs proposent un mécanisme radicalaire pour la formation des grisadlènediones.



Le radical phénoxy est situé en ortho de la fonction carbonyle, sur le cycle possédant les deux fonctions phénola. Le résultat du couplage oxydatif peut être expliqué par la différence du potentiel d'oxydation des ions phénolates en ortho du carbonyle. (fig. 3). En particulier l'ion localisé sur le cycle S et possédant deux fonctions hydroxyles, doit avoir un potentiel inférieur à celui du cycle A possédant un hydroxyle et un méthoxy.

Cette explication s'est avérée correcte dans plusieurs cas. (fig. 4)

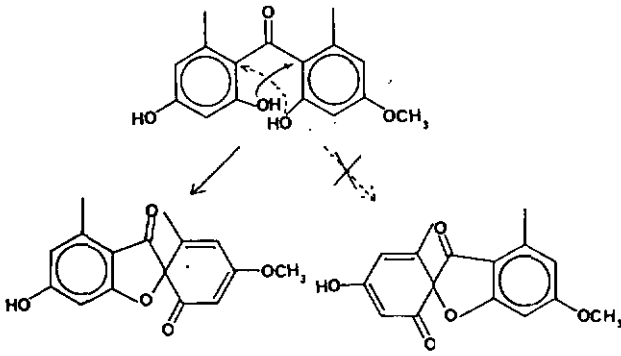


fig. 4.

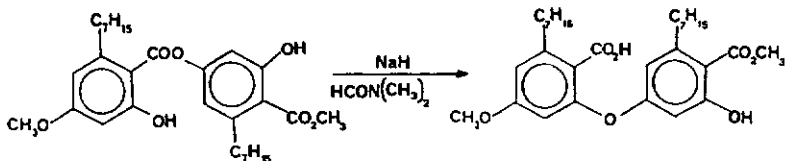
Pour orienter correctement le couplage oxydatif lors de la synthèse de depsidones naturelles, on a souvent recours à des protections sur les fonctions les plus réactives. Ces méthodes de protection et d'orientation seront discutées dans le chapitre suivant.

La synthèse des depsidones qui recourt au couplage oxydatif d'une benzophénone est la plus utilisée depuis environ huit ans. Elle a été employée avec succès dans ce travail pour la synthèse de l'érolodermine et de l'acide virensique. La bonne marche et les excellents rendements "in vitro" de cette méthode ne constitue pas une preuve que ce mécanisme se déroule "in vivo". On n'a jamais isolé des benzophénone ou des grisadienediones des lichens, mais on accepte généralement que chez les champignons, elles rentrent dans la biosynthèse des xanthones [10, 12].

Sala et Sargent [22] postulent que, dans les lichens, les benzophénone résultent de l'acylation d'un cycle de type orcinol par un acide du même type. Ils pensent que les benzophénone sont des intermédiaires très réactifs et de vie très courte, raison pour laquelle elles ne sont jamais isolées "in vivo".

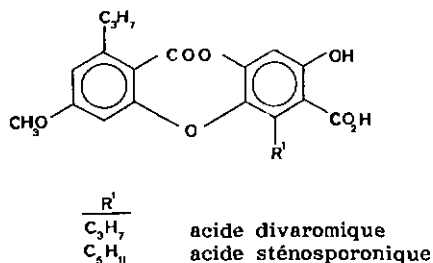
2-1-3 Synthèse des depsidones par réarrangement de Smiles d'un depside

En 1984 Elix et coll. [23] réalisent la transformation suivante :

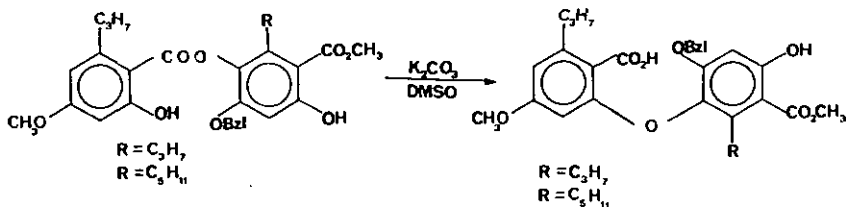


Un p-depside est converti en un diphenyléther isomérique par un réarrangement de Smiles dans des conditions très douces. D'autres types de transformation des depsides deviennent ainsi plausibles.

Les mêmes auteurs [24] mettent au point une synthèse biomimétique de deux dibenzofuranes par une voie qui comprend entre autres un réarrangement de Smiles d'un depside. Ils insistent sur le fait que la biosynthèse de dibenzofuranes ne passe pas par une benzophénone. Après s'être assuré de la viabilité du réarrangement de Smiles sur des méta-depsides peu actifs, Elix et coll. [25] effectuent la synthèse de deux depsidones (acide divaronique et acide sténosporonique) :



L'étape-clé dans cette synthèse est la conversion des depsides en diphenyléthers avec du carbonate de potassium dans le DMSO :



Les auteurs suggèrent que ce type de réarrangement peut avoir lieu "in vivo" et proposent un schéma biosynthétique partant d'un para-depside (fig. 5). Ce schéma permettrait de comprendre aussi bien la biosynthèse des méts-depsides que celles des depsidones. L'hydroxylation du para-depside en C 5' et "l'acylmigration" subséquente sont les hypothèses les plus importantes de ce schéma. "L'acylmigration" a déjà été mise en évidence par Elix et Gaul [26] avec des para-depsides naturels.

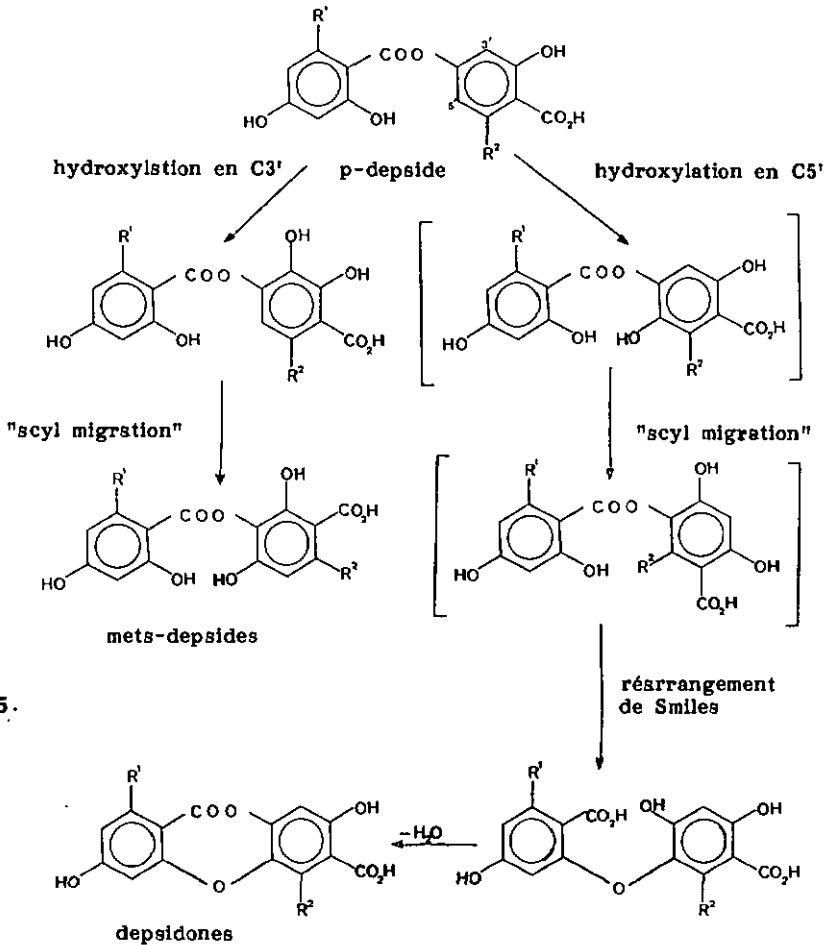


fig. 5.

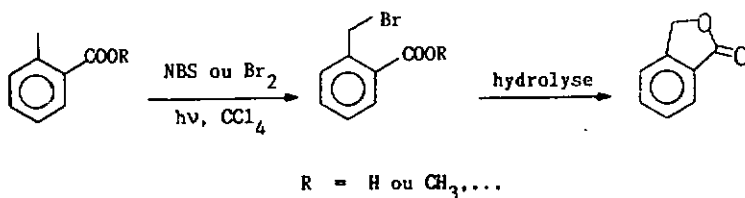
Ce schéma biosynthétique présente une faiblesse. En effet, s'il existe une dizaine de couples p-depside-depaidone avec des structures apparentées, ils sont néanmoins séparés dans des lichens de genres différents.

Cette méthode ouvre malgré tout de nouvelles voies de synthèse pour les depaidones. Son développement sera certainement très important dans l'avenir, car elle permet de contourner la formation d'une benzophénone, l'une des difficultés majeures de la méthode antérieure.

2-2 APERCU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DE PHTALIDES

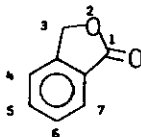
La synthèse des cycles précurseurs des depsides et depsidones est un sujet très vaste, lié de manière générale à la substitution et à la fonctionnalisation des composés aromatiques, en particulier des dérivés de l'orcinol et du β -orcinol. Nous ne ferons pas de revue bibliographique complète des différentes méthodes de synthèse des intermédiaires aromatiques préparées au cours de notre recherche. Nous nous limiterons à donner quelques références dans le chapitre suivant lors de l'étude de certaines réactions-types intervenues dans ce travail. Par contre, les phtalides, lactones aromatiques engagées dans la synthèse des depsidones comprenant un cycle hydroxyphtalite, font dans ce chapitre l'objet d'un aperçu bibliographique.

Il existe différentes méthodes d'obtention de phtalides. Classiquement, il s'agit d'effectuer une bromation sur un méthyle en ortho d'un acide ou d'un ester. L'hydrolyse subséquente du bromure conduit à la formation du cycle lactonique :



Nomenclature :

[27]



Phtalide C₈H₆O₂ PM : 134

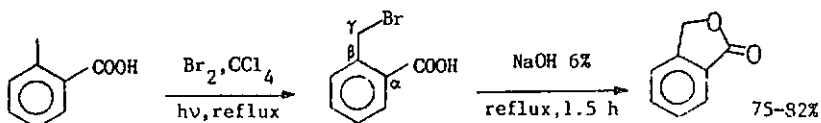
= 1(3H)-isobenzofuranone

= isobenzofuran-1(3H)-one

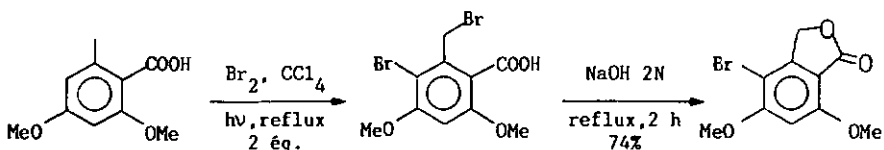
Bertrand et coll. [28] proposent une méthode d'oxydation avec le persulfate de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ et AgNO_3 catalysée par CuCl_2 . Cette voie donne de bons résultats avec l'acide toluïque, mais la littérature ne fournit pas d'exemples avec des produits plus substitués.

2-2-1 Formation des phthalides par hydrolyse d'un γ -bromo acide

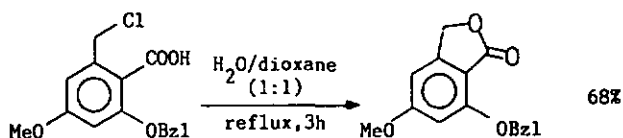
Selon Elie et Rivard [29], la synthèse du phthalide peut s'effectuer par photobromation de l'acide toluïque suivie d'une hydrolyse basique du bromure de benzyle résultant :



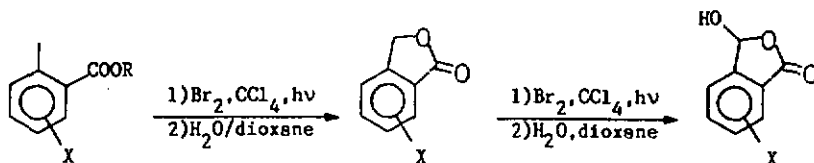
Logan et Newbold [30] indiquent que la photobromation avec deux équivalents de brome de l'acide diméthoxy orsellinique, suivie d'une hydrolyse alcaline, permet d'obtenir le bromo-4 diméthoxy-5,7 phthalide :



Selon Elix et Ferguson [31], l'hydrolyse du γ -halogéno acide peut également se faire en milieu neutre :



Houbion et al. [32] décrivent la préparation de plusieurs hydroxy-3 phtalides substitués, dont le substituant X occupe diverses positions sur le cycle aromatique. Les phtalides sont obtenus, avec de bons rendements, soit à partir des acides (R=H), soit à partir des esters (R=CH₃). L'hydrolyse de l'intermédiaire bromé s'effectue dans un mélange azéotropique eau-dioxane. Ce milieu constitue un meilleur solvant que l'eau seule et permet des temps de réaction plus courts et des températures plus douces.

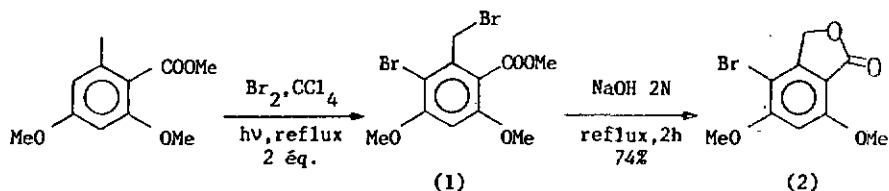


X = Cl, OCH₃, NO₂

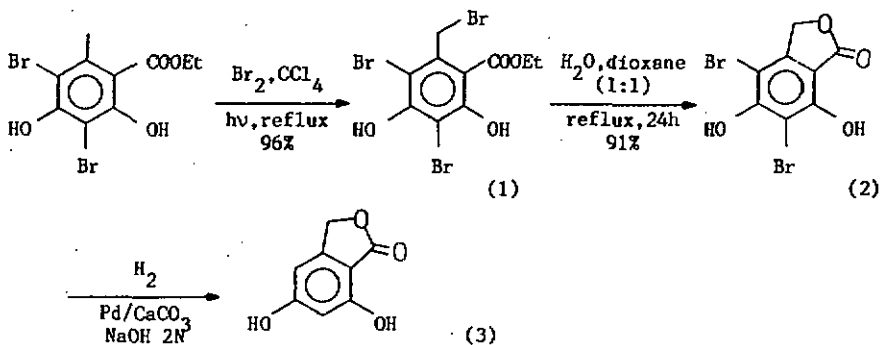
R = H ou CH₃

2-2-2 Formation des phtalides par hydrolyse d'un γ -bromo ester

Logan et Newbold [30] indiquent que la photobromation du diméthoxy orsellinate de méthyle avec deux équivalents de brome donne, avec un bon rendement, le dibromo ester (1), dont l'hydrolyse alcaline conduit au phtalide (2) :



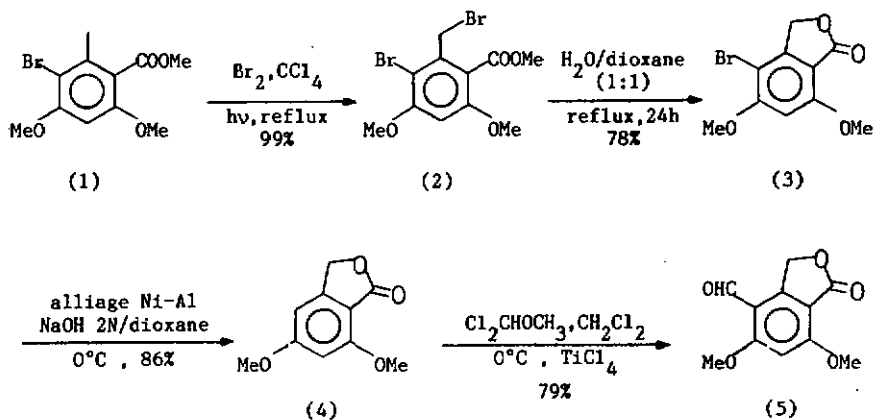
Plus tard, Allison et Newbold [33] décrivent une méthode de synthèse du dihydroxy-5,7 phtalide (3). La photobromation du dibromo orsellinate d'éthyle donne, avec un rendement quasi quantitatif, l'ester tribromé (1), dont l'hydrolyse neutre avec du dioxane aqueux permet d'obtenir le dibromo-4,6-dihydroxy-5,7 phtalide (2). L'hydrogénolyse de (2) en présence de Pd/CaCO₃ dans NaOH 2N conduit au phtalide (3).



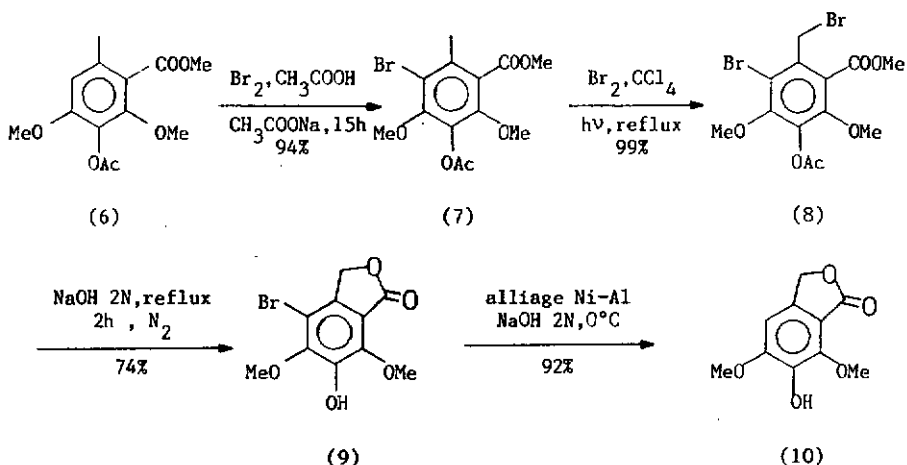
L'hydrolyse du tribromo ester (1) a été réaliée dans différents milieux parmi lesquels seul le mélange eau/dioxane donne de bons résultats. L'hydrolyse alcaline n'aboutit pas. Les différents essais sont résumés dans le tableau suivant :

SOLVANT	CONDITIONS	RENDEMENT
H ₂ O/diox (1:1)	Reflux, 24 h.	91 %
NaOH ap.	----	--
Na ₂ CO ₃ 10 %	Bain d'eau, 1 h.	10 %
MeOH 40 %	Reflux, 6 h.	24 %
EtOH/H ₂ O	Reflux, 6 h.	55 %
MeOH	Reflux, 6 h.	20 %
EtOH	Reflux, 6 h.	45 %

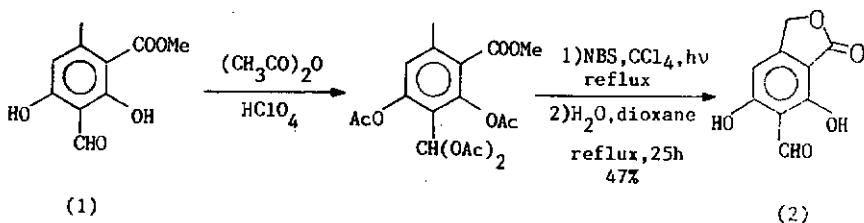
Selon Rana, Sargent et Elix [34], la photobromation du composé bromé (1) donne le bromure de benzyle (2) que l'on peut cycliser sous forme de bromo lactone (3). Par débromation au moyen de l'alliage de nickel-aluminium dans NaOH à 0 °C, on obtient le phtalide (4). La formylation de celui-ci permet l'obtention de l'aldéhyde (5).

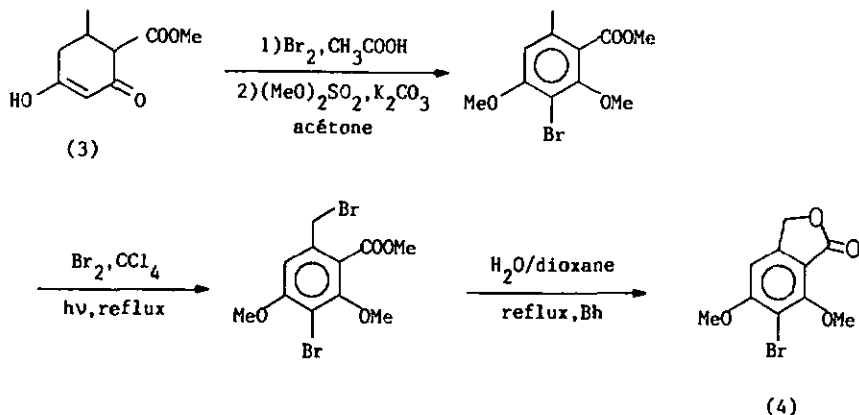


D'autre part, par bromation polaire sur le cycle aromatique de l'ester (6), on obtient le composé (7), dont la photobromation fournit le bromure de benzyle (8). L'hydrolyse basique donne par la suite le bromophthalide (9) dont la débromation permet l'obtention du phénol (10).



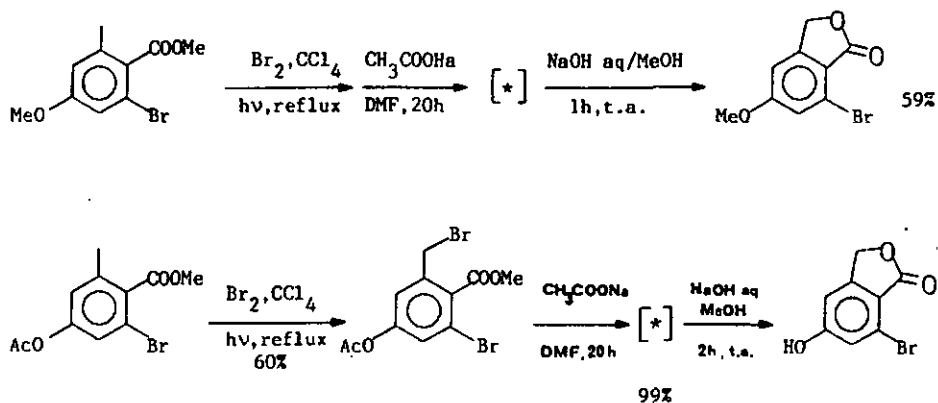
Par photobromation et hydrolyse neutre au moyen d'un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{dioxane}$, Jongen, Sala et Sargent [35] aboutissent aux phtalides (2) et (4) en utilisant la même succession d'étapes. Les groupes phénoliques et l'aldéhyde de l'haematamate de méthyle (1) sont préalablement protégés par acétylation, alors que le dihydro oraellinate de méthyle (3) subit une aromatisation par bromation polaire et une protection des phénols par méthylation.



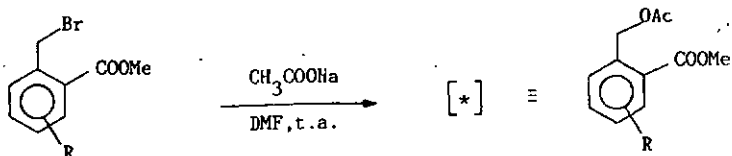


2-2-3 Formation des phthalides par hydrolyse d'un γ -acétoxy ester

Afin de réaliser la synthèse totale d'un phthalide obtenu par catabolisme d'une depsidone, Sala, Sargent et Elix [36] proposent de substituer le brome du composé photobromé par un groupe acétoxy avant d'effectuer l'hydrolyse basique. Cette substitution se fait à température ambiante dans le DMF en présence d'acétate de sodium.

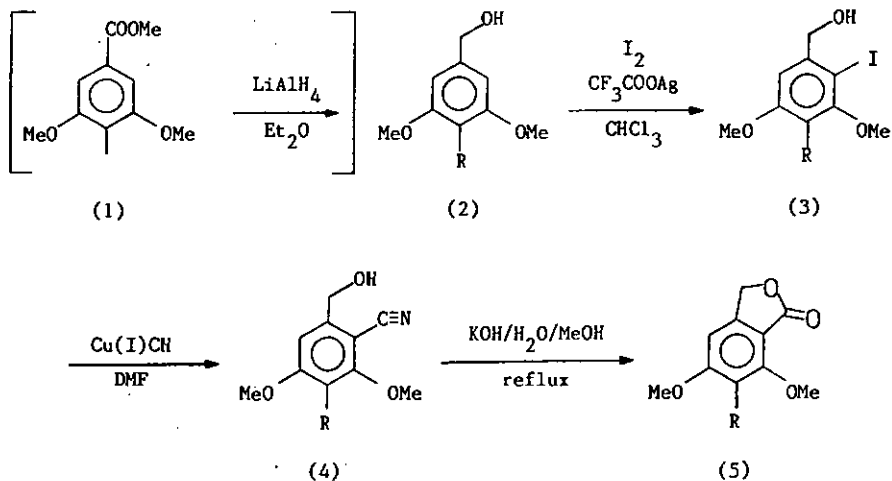


Ces auteurs n'isolent pas le produit intermédiaire [*], qui est, selon notre expérience (p.143), un composé o-acétylé du type :



2-2-4 Autre voie de synthèse des phthalides (sans photohalogénéation)

Dans un article récent (1987), Sargent [37] présente une méthode de synthèse des phthalides selon le schéma suivant :



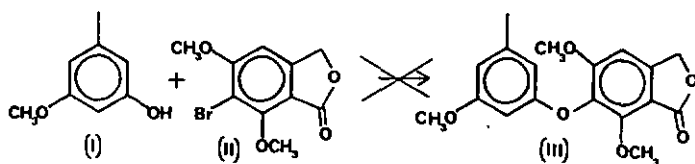
R = H ou CH₃

En sachant que les substituants iodo ou bromo d'un cycle aromatique sont aisément substitués par un groupe nitrile au moyen de cyanure de cuivre (1) dans le DMF, les hydroxyméthyl-2 benzotrilees (4) sont facilement obtenables à partir des alcools bromo-2 ou iodo-2 benzylquea (3). Les nitriles bruts ainsi obtenus sont hydrolysés à chaud dans une solution aqueuse alcoolique d'hydroxyde de potassium pour donner les phthalides (5).

Lorsque $R=CH_3$, l'alcool benzylque (2) est synthétisé à partir de l'ester (1) par réduction au moyen de $LiAlH_4$ dans l'éther.

L'auteur ne s'intéresse ici qu'à ceux phthalides dont les groupes phénoliques sont protégés sous forme d'éthers méthyliques.

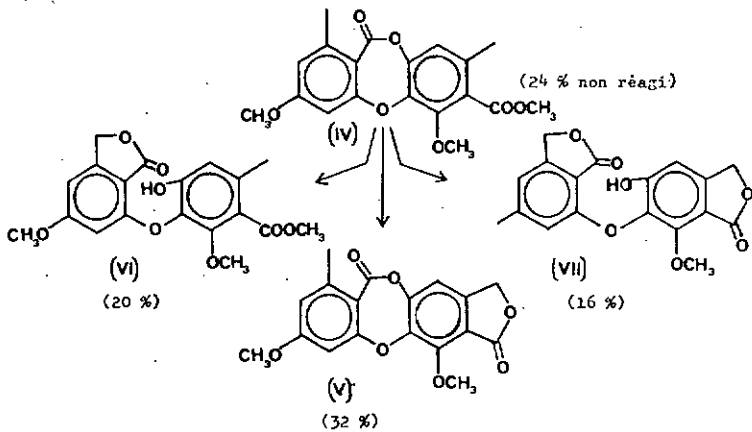
2-2-5 Condensation de phthalides par réaction d'Ullmann



Sargent et coll. [38] tentent sans succès la synthèse du diphenyléther III à partir du phénol I et du phthalide II par condensation d'Ullmann. Les auteurs attribuent cet échec à l'instabilité du phthalide face aux conditions de réaction. D'autres essais du même type sont réalisés par les mêmes chercheurs [34, 39] avec d'autres phthalides précurseurs. Les résultats sont meilleurs, mais les rendements obtenus restent médiocres (5, 25, 44 et 57 %).

2-2-6 Formation d'un phtalide à partir d'une depsidone

Sargent et coll. [38] ont synthétisé la depsidone V par photochromation de IV suivie d'une hydrolyse. La présence des produits VI et VII met en évidence la concurrence entre les deux méthyles des cycles aromatiques face à la photobromation.



2-2-7 Conclusions sur l'étude bibliographique concernant la synthèse des phtalides

Vu les considérations précédentes, nous pouvons conclure que :

- la voie oxydative proposée par Bertrand et coll. [28] est à exclure car elle s'avère inefficace dans les essais préliminaires que nous avons effectués sur le β -orsellinate de méthyle.

- la formation du phtalide se fait généralement par photohalogénéation, à partir de l'acide ou le plus souvent à partir de l'ester méthylique.
- la photobromation sur le méthyle en ortho de l'acide ou de l'ester se réalise à reflux dans le CCl_4 . Comme réactif de bromation, on utilise souvent Br_2 , mais l'emploi du NBS est également possible.
- l'hydrolyse du γ -bromo acide ou du γ -bromo ester s'effectue en milieu neutre (H_2O /dioxane) ou en milieu basique (NaOH 2N). Ces conditions réactionnelles doivent être adaptées à chaque situation, car elles dépendent des substituants présents sur le cycle aromatique. L'hydrolyse basique (1-2 heures) est plus rapide que l'hydrolyse neutre (jusqu'à 24 heures), mais présente l'inconvénient d'une dégradation plus importante et moins contrôlable.
- parfois il est judicieux de substituer le brome du produit photobromé par un groupe acétoxy avant d'effectuer une hydrolyse. La formation du cycle lactonique du phtalide se fait alors par hydrolyse en milieu basique alcoolique ($\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) à température ambiante (1-2 heures).

Synthèse des dépsaldones comportant un phtalide

- le bas rendement de la réaction d'Ullmann rend cette méthode inintéressante pour la condensation des phtalides.
- la synthèse des phtalides à partir des dépsaldones est peu efficace à cause de la présence de plusieurs méthyles aromatiques concurrents lors de la photobromation.

CHAPITRE 3

BUT DU TRAVAIL ET
RECHERCHE ENTREPRISE

3. BUT DU TRAVAIL ET RECHERCHE ENTREPRISE

Il est courant de vérifier la structure d'une substance isolée en faisant sa synthèse totale. A cet effet, on compare les analyses spectroscopiques du produit synthétique à celles du produit naturel. La synthèse totale permet l'obtention d'une quantité de substance suffisante pour les études d'activité biologique (dans notre cas, le plus souvent antibiotique ou fongicide) pour lesquels les extraits naturels, ne suffisent parfois pas.

L'impossibilité de produire ces substances lichéniques par culture augmentent l'intérêt des travaux synthétiques. Pour ces deux raisons essentielles et dans le cadre de l'étude de la composition chimique des lichens, le but de notre travail est d'effectuer la synthèse totale de plusieurs depsides et depsidones. En nous servant des voies biomimétiques, nous avons entrepris la synthèse de trois depsides les pseudocyphellarines A et B, et l'acide décarboxyhamnolique et de plusieurs depsidones : ériodermine, acide virensique, cetrariastrumine (depside artificiel); acides stictique, substictique et norstictique (depsidones comportant un groupement hydroxyphtalide).

Nous prêtons une attention particulière aux essais de mise au point d'une méthode de synthèse efficace des depsidones contenant une fonction hydroxyphtalide, car aucune substance de ce groupe n'a été synthétisée jusqu'à présent.

C H A P I T R E 4

METHODOLOGIE DE LA SYNTHÈSE

4. METHODOLOGIE DE LA SYNTHÈSE

4-1 INTRODUCTION

La synthèse des depsides et des depsidones requiert la condensation d'unités phénoliques polysubstituées. Lors de la préparation de ces unités, il est souvent nécessaire de protéger certaines fonctions. La même précaution s'impose avant d'introduire de nouveaux substituants sur les noyaux aromatiques ou d'en modifier d'autres.

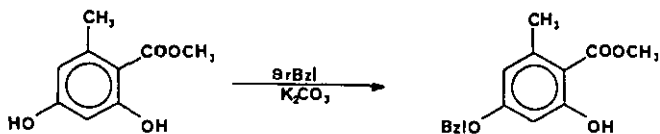
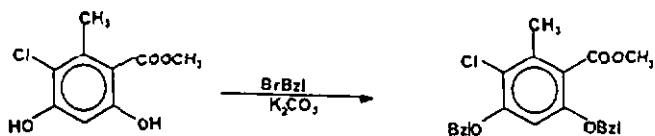
Dans ce chapitre nous ferons un survol des méthodes les plus utilisées à partir de certaines réactions rencontrées lors de la synthèse de nos intermédiaires.

4-2 PROTECTION ET REGENERATION DES FONCTIONS PHENOLIQUES

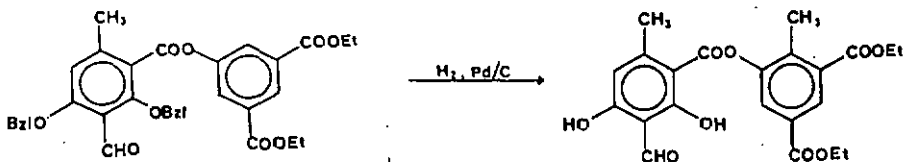
4-2-1 Formation d'un éther benzylique

C'est la méthode la plus utilisée. Cette réaction est réalisée à l'aide de bromure de benzyle en présence de K_2CO_3 , dans l'acétone ou le DMF anhydre. Si la molécule a un 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.

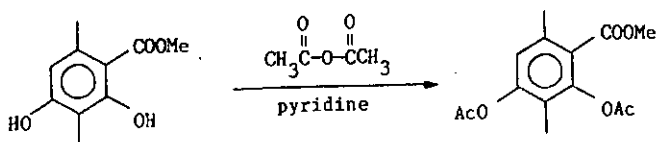


Les phénols sont facilement régénérés à partir des éthers benzyls par hydrogénolyse catalytique (H_2/Pd), généralement dans l'acétate d'éthyle. Cette régénération est aussi possible en présence de substituants réductibles (ex : CHO) :

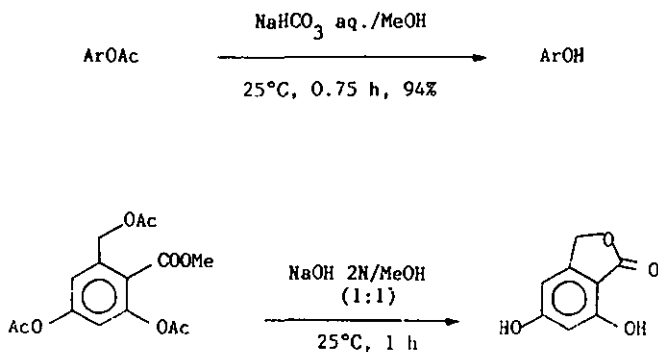


4-2-2 Acétylation

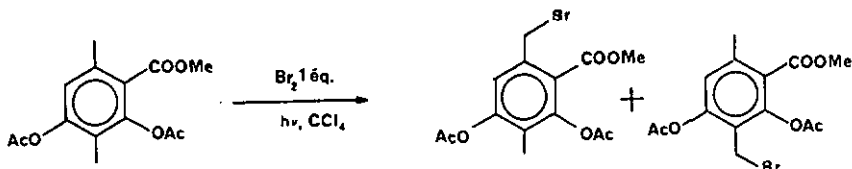
La protection des phénols par formation d'aryl-acétates a lieu en présence d'un excès de pyridine sèche (qui joue simultanément le rôle de solvant et de base) et d'anhydride acétique sec. La réaction est menée sous azote à 90 °C pendant 3 à 5 heures.



Les phénols sont facilement régénérés par hydrolyse douce ($\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) ou en présence de NaOH 2N/MeOH.



La résistance des groupes scétyles aux conditions des bromstions rcdiclsires, ainsi que leur lsibilité dans un milieu aqueux faiblement basique, les rend très utiles dans des récsions du type présenté ici :



Si les phénols ne sont pas protégés, on sboutit à des dimérisstions et à dea bromstions du noysu aromatique. Si on utilise comme groupe protecteur l'isopropyle, la photobromation ne se fait que sur le méthyle en position 3. L'acétyle est donc un groupe désactivant qui permet d'orienter des photobromations de ce genre.

4-2-3 Formation d'éthers méthyliques et isopropyliques

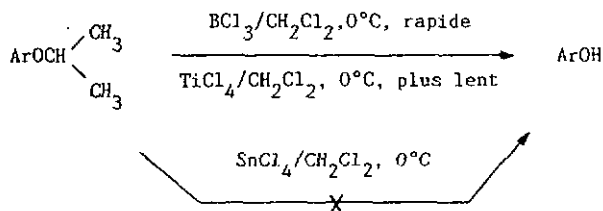
Dans le cas où ls formation d'un éther benzylrique ou d'un scétste d'aryle est déconseillée (ex : réaction ultérieure incompatible avec cette fonction), il est possible de protéger les phénols sous forme d'éthers méthyliques ou isopropyliques.

Ceux-ci sont obtenus au moyen d'iodure de méthyle, de bromure d'isopropyle et de K_2CO_3 dans de l'acétone ou du DMF anhydre. Dans beaucoup de cas, la méthylation se fait aussi avec le diméthylsulfate.

La régénération des phénola à partir des éthers méthyliques peut être réalisée à l'aide de plusieurs réactifs [43]. Nous avons utilisé dans nos synthèses BCl_3 et BBr_3 .

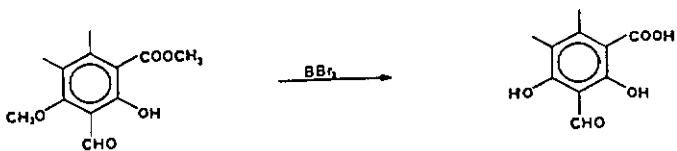
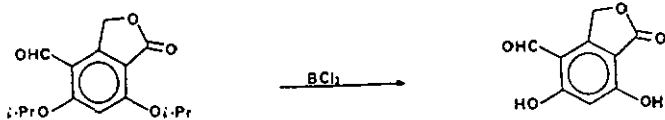
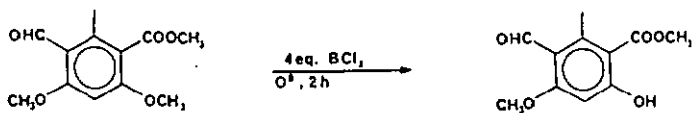
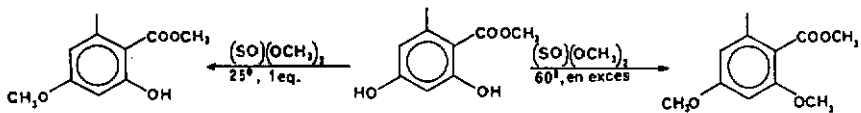
Tout en permettant une régénération plus facile de la fonction phénolique que l'éther méthylique, l'éther isopropylique a l'avantage d'être un groupe protecteur plus résistant que l'acétate. Il résiste également mieux aux acides de Lewis que l'éther benzyle.

Dans CH_2Cl_2 à 0°C , le groupe protecteur peut être enlevé rapidement en présence de BCl_3 et plus lentement avec le chlorure de titane (IV). La protection résiste par contre au chlorure d'étain (IV).



La sélectivité obtenue dans la protection des phénols avec les groupes isopropyles et méthyles est proche de celle atteinte avec le benzyle. A l'aide de ces groupes on parvient aussi, en fonction des réactifs et des conditions, à des déprotections sélectives. Ceci est impossible avec le benzyle.

Voici quelques exemples de protection et de déprotection de phénols avec ces groupes.



BCl_3 permet de déméthylér sélectivement les phénols en ortho d'une fonction carbonyle.

La déméthylation suivrait l'ordre de réactivité suivante :

aldéhyde > cétone > acide [43]

Nous avons rencontré un cas où la réactivité de l'ester est plus grande que celle de l'aldéhyde (cf. p. 50)

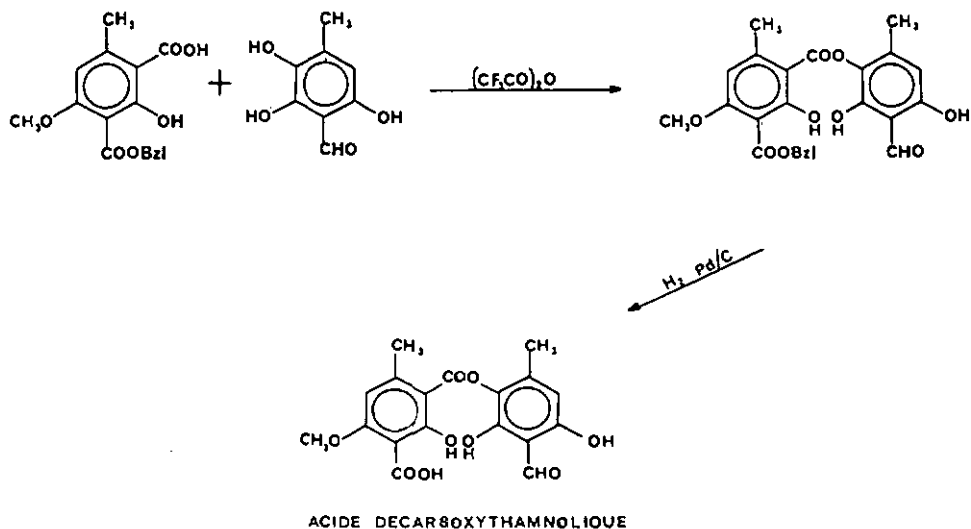
D'autres éthers peuvent réagir avec BCl_3 : les éthers benzyliques, les éthers cycliques et dans certains cas, les acétals et certains types d'ester.

BBr_3 transforme sans distinction tous les éthers méthyliques en phénols. Il réagit dans certaines conditions avec les esters (cf. p. 50) permettant ainsi la formation d'acides dans des conditions moins agressives que celles d'une saponification basique.

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. [41, 44-46]

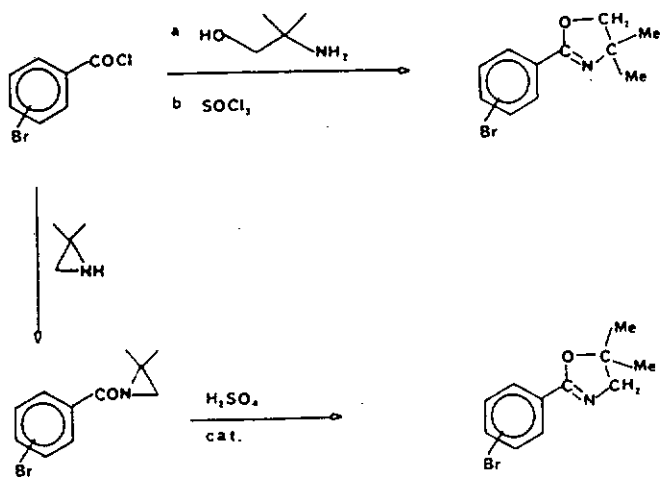
4-3 PROTECTION ET REGENERATION DES ACIDES BENZOÏQUES

Lors de la synthèse des peptides, les fonctions acides sont facilement protégées sous forme d'esters benzyliques, que l'on régénère par réduction catalytique.

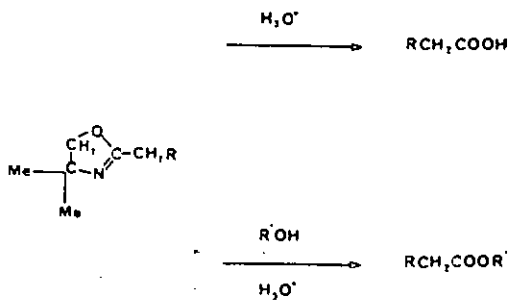


A. 1. Meyers [47] démontre l'utilité de protéger les acides ou les esters sous forme d'une oxazoline face aux réactifs de Grignard et aux organolithiens. Nous n'avons pas eu besoin de nous en servir, mais nous le mentionnons à cause de la très large utilisation dont elle fait l'objet.

L'obtention des oxazolines peut se faire par deux voies [47] :



A partir des oxazolines on peut régénérer la fonction acide ou ester [47, 48].



4-4 FORMYLATION

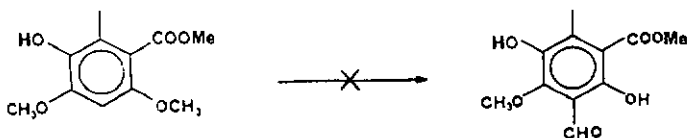
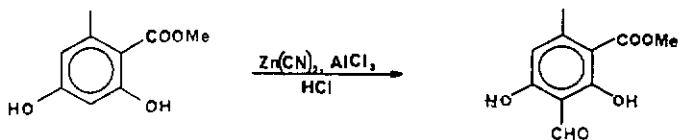
Parmi le grand nombre de méthodes permettant l'introduction d'un aldéhyde sur un noyau aromatique, nous en avons utilisé cinq.

4-4-1 Méthode de Gattermann modifiée [49]

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. La réaction n'est efficace que sur un noyau aromatique fortement activé par des phénols.

Si le noyau aromatique n'est pas suffisamment activé, la réaction donne des rendements faibles. La formation de produits secondaires devient prépondérante.

Nous avons rencontré deux réactions qu'illustrent bien ces deux situations :



Les dérivés méthylés des phénols subissent une déméthylation en présence d' AlCl_3 [50]

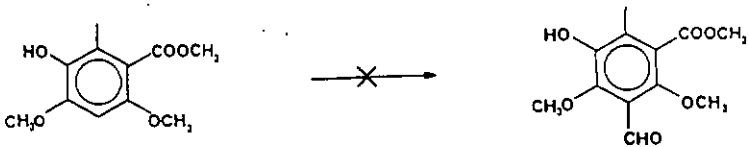
4-4-2 Réaction de Vilsmeier-Haack

POCl_3/DMF

Cette réaction est couramment utilisée pour la formylation des phénols ainsi que de leurs dérivés méthoxylés. On mélange le substrat au DMF préalablement refroidi à 0 °C puis l'on y ajoute POCl_3 fraîchement distillé. Après avoir agité le mélange réactionnel à température ambiante l'hydrolyse aqueuse fournit l'aldéhyde. [51,52]

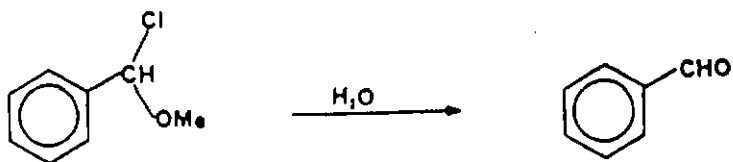
Parfois on préfère mélanger, à 0 °C, POCl_3 et le DMF, et, après dix minutes, additionner le substrat. Dans certains cas [3], cette façon de procéder augmente sensiblement le rendement de la réaction.

Nous avons utilisé sans succès les deux variantes de cette méthode pour formiler un produit qui était resté réfractaire aux autres méthodes.



4-4-3 Cl₂CHOCH₃/TiCl₄ ou SnCl₄

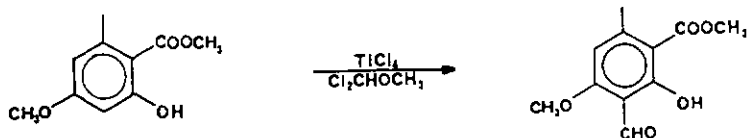
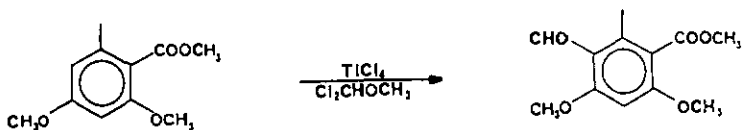
La formylation avec l'éther méthyldichlorométhyle a lieu en présence de catalyseurs de Friedel-Crafts. Les plus utilisés sont SnCl₄ et TiCl₄. Les intermédiaires sont des α-alkoxybenzyles décomposés par l'eau en aldéhydes. [50,53]



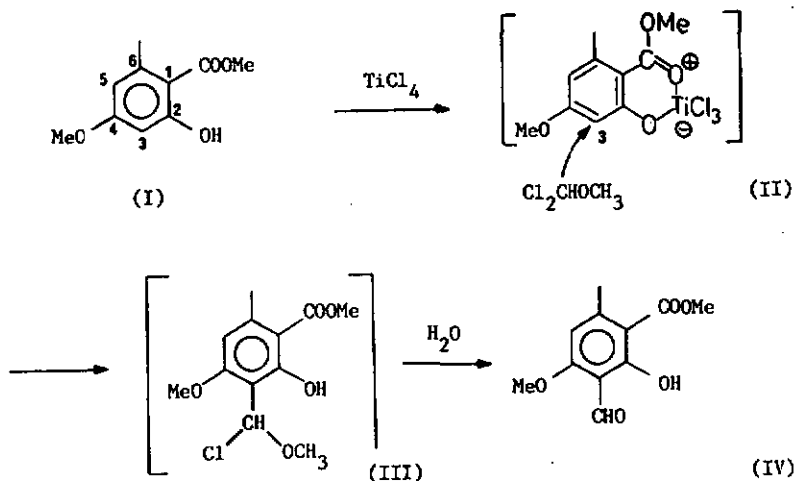
Les réactions se déroulent à basse température (-30 à -80 °C) dans le dichlorométhane.

Généralement on additionne l'alkyléther à froid au substrat en solution dans le dichlorométhane contenant SnCl₄ ou TiCl₄. Gunzinger [3] a souvent remarqué que cet ordre d'adjonction conduisait, dans certains cas, à la formation de produits secondaires. C'est pourquoi, dans nos synthèses, nous additionnons le catalyseur (SnCl₄ ou TiCl₄) au substrat mélangé à l'alkyléther.

C'est la méthode la plus utilisée dans notre travail, car elle permet une bonne sélectivité en fonction de la manière dont les groupements phénols du substrat sont protégés :

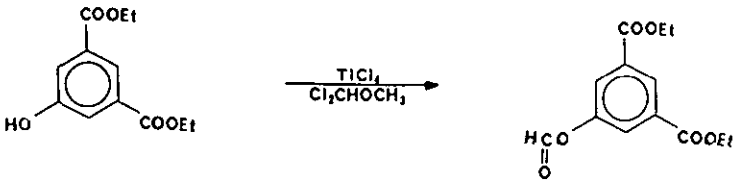
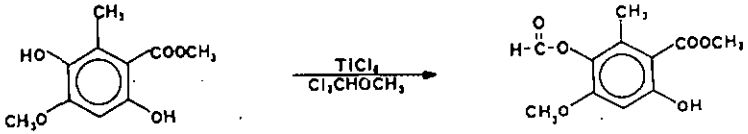


Le mécanisme de ces substitutions sélectives a été expliqué par Sargent et al. [54] dans le cas de la formylation de composés o-hydroxy carbonylés du type (I) au moyen d'éther méthyl-dichlorométhylé et de chlorure de titane. Dans ce cas, la substitution électrophile est orientée en position 3 (position en ortho du phénol) par formation d'un complexe de titane ayant un cycle à 6 membres (II). L'intermédiaire α -alkoxybenzyle (III) se décompose ensuite en aldéhyde (IV) au contact de l'eau :

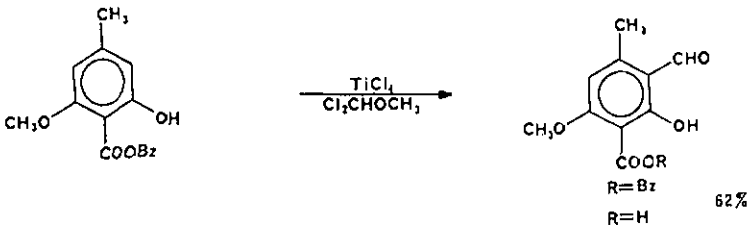


Si les deux phénols du composé (I) sont protégés sous forme d'éthers méthyliques, la position 3 n'est plus activée par le système métal-chélate et la formylation se fait alors sélectivement en position 5, qui est la position moins encombrée. Si les phénols sont protégés sous forme d'éthers isopropyliques, l'utilisation de SnCl_4 s'impose, car TiCl_4 est un agent déprotecteur de ces groupes. (cf. p. 49).

Quand le substrat n'est pas suffisamment activé, la formylation se fait généralement sur le phénol :



Malgré sa forte réactivité, nous avons utilisé TiCl₄ avec un rendement satisfaisant dans la formylation d'un ester benzyle.



4-4-4 Réaction de Duff modifiée

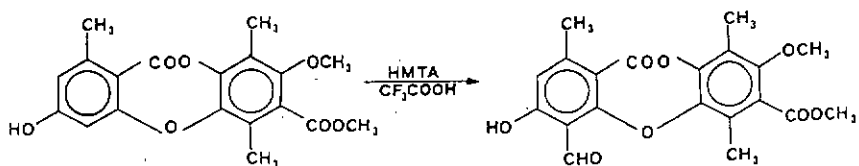
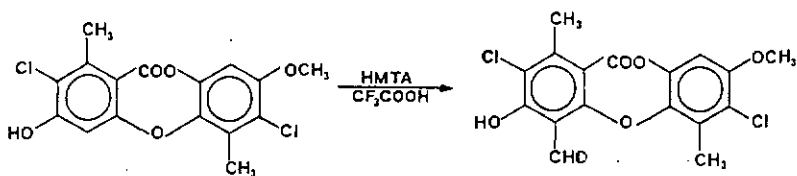
Afin de convertir en aldéhyde des composés aromatiques activés par des fonctions phénoliques, dans la réaction de Duff, l'hexaméthylènetétramine (HMTA) est généralement utilisée avec l'acide glycéroborique.

W. E. Smith modifie les conditions de la réaction en utilisant de l'acide trifluoroacétique. Il obtient ainsi un meilleur rendement et les composés sont facilement isolés. [55]

Cette méthode nous a permis de former des substances non réactives avec les autres méthodes :

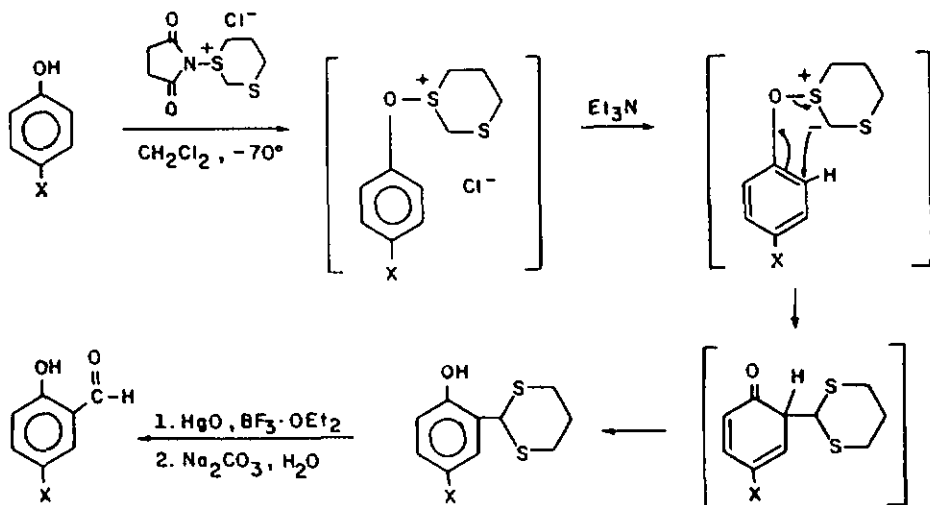


Elle a aussi servi à la formylation dedepsidones. Ceci nous a permis de contourner les difficultés inhérentes à la présence de certains groupes fonctionnels (CHO, CH₂OH) lors du couplage entre les deux précurseurs aromatiques engagés dans la synthèse de ces substances.

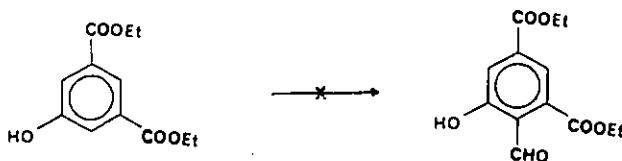


4-4-5 Formylation sélective d'un phénol

Gassman et Amick [56] ont mis au point une méthode de formylation sélective en ortho d'un phénol. Elle se déroule de la façon suivante :

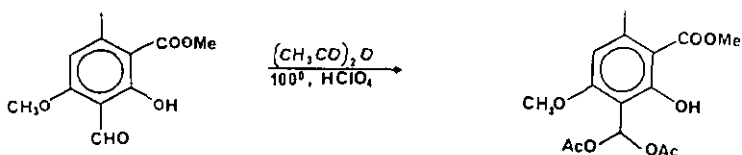
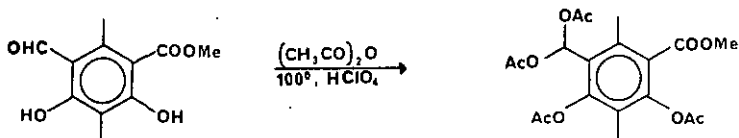


Les auteurs montrent que leur méthode est efficace avec des substrats substitués de manière très diverse ($\text{X}=\text{H}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{NO}_2$). Nous avons essayé en voin cette méthode sur le substrat suivant :



4-5 PROTECTION DES ALDEHYDES

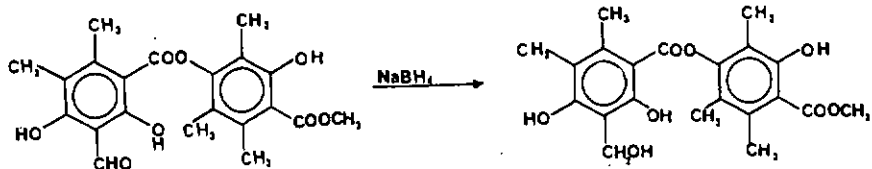
Parmi les nombreuses méthodes de protection des aldéhydes [57] nous avons choisi l'acétylation. Avant de soumettre deux de nos intermédiaires à une photobromation, nous les avons protégés de la manière suivante :



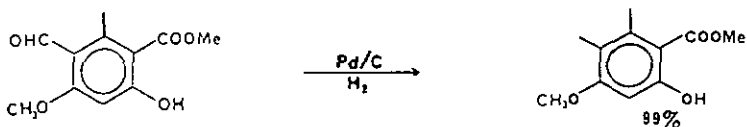
Cet acétal a l'avantage de bien résister aux photobromations tout en étant très labile dans un milieu aqueux faiblement basique. L'aldéhyde ainsi déprotégé, peut par la suite générer d'autres fonctions par oxydation ou par réduction totale ou partielle.

4-6 REDUCTION DES ALDEHYDES

Dans des conditions très douces le borohydrure de sodium permet de réduire les aldéhydes en alcools. Nous avons pu réduire la paeudocypHELLarine A en paeudocypHELLarine B avec un bon rendement.



Par hydrogénation catalytique avec, comme catalyseur le palladium sur charbon, le groupement aldéhyde d'un de nos intermédiaires a été réduit en méthyle avec un excellent rendement.

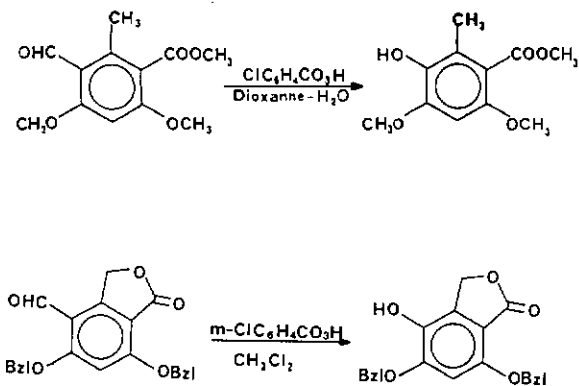


4-7 OXYDATION DES ALDEHYDES

4-7-1 Conversion en phénols par oxydation de Baeyer-Villiger

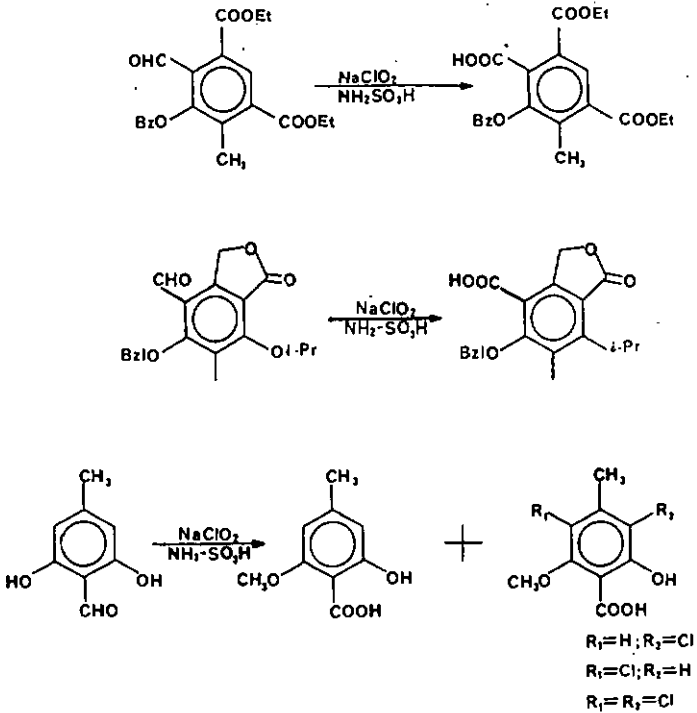
Généralement cette oxydation se fait avec l'acide péraétique dans de conditions variables. Les rendements sont souvent faibles.

Sargent et coll. [58] proposent de réaliser cette oxydation par l'acide méta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane à reflux. Le formiate constitué est hydrolysé dans une solution de NaOH à 10 %. Nous obtenons ainsi les composés suivants :



4-7-2 Conversion en acide

Pour cette conversion nous avons toujours utilisé la méthode développée par Lindgren et Nilson [59]. L'agent oxydant est le chlorite de sodium (NaClO_2)



Les chloration parasites comme celle qui a lieu dans l'exemple ci-dessus sont évitées par l'adjonction d'un excès d'acide sulfamique ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$) faisant fonction de capteur de chlore.

Le permanganate de potassium est de moins en moins utilisé pour l'oxydation des aldéhydes car la réaction a généralement lieu dans l'eau : les composés organiques y sont peu solubles, ce qui entraîne une réaction lente.

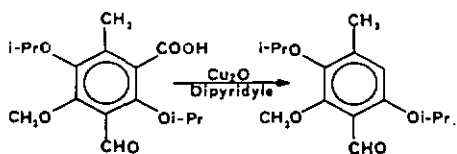
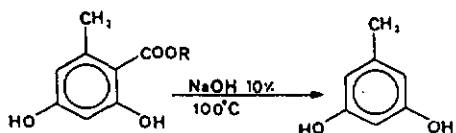
La méthode mise au point par Sargent [60] pour contourner cette difficulté consiste en l'utilisation de permanganate de tétrabutylammonium dans la pyridine. Elle donne chez Gunzinger [3] des résultats très variables avec des produits analogues aux nôtres.

4-8 DECARBOXYLATION DES ACIDES

Pour la décarboxylation des acides nous nous sommes servi de deux méthodes. La première consiste à chauffer à ébullition le substrat dans une solution concentrée de NaOH. Cette voie donne d'excellents résultats avec des substances très stables qui résistent à ces conditions drastiques.

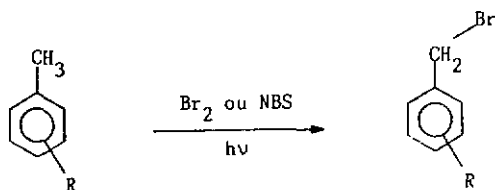
Il existe une méthode plus douce qui se prête mieux à la décarboxylation de substances plus sensibles : on chauffe le produit dans un solvant à haut point d'ébullition (ex : diglyme) en présence d'une base organique (N,N dipyridyle) et d'un catalyseur métallique (Cu) ou de son oxyde (Cu₂O).

Voici des exemples illustrant ces deux méthodes :



4-9 BROMATION RADICALAIRE

Dans le cadre de nos synthèses, nous avons effectué des bromations en position benzylique du type :



Les deux agents de bromation les plus couramment utilisés sont le brome et la N-bromosuccinimide (NBS).

Bromations avec Br₂

Le mécanisme de la substitution par le brome en position benzylique implique généralement la formation de radicaux libres. Le traitement par le brome se fait en présence de lumière visible ou ultraviolette. Comme catalyseurs, on peut également utiliser des peroxydes (peroxyde de dibenzoyle, de di-ter-butyle) à la place de la lumière.

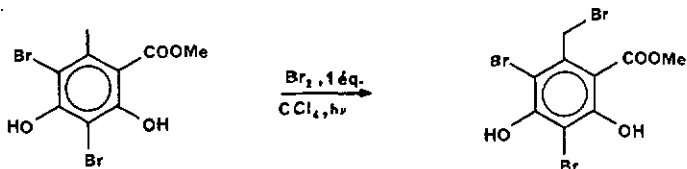
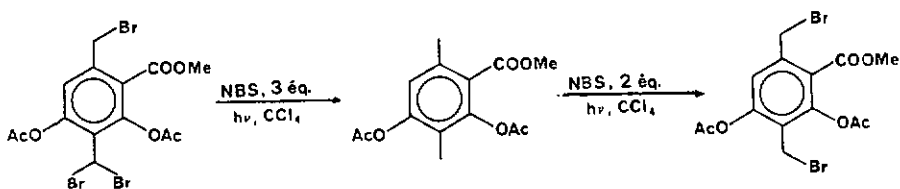
Bromations avec NBS

Lorsqu'on utilise le NBS comme agent d'halogénéation, la réaction porte le nom de bromation selon Wohl-Ziegler.

Elle s'effectue à reflux dans un solvant non polaire, généralement le CCl_4 . Dans ces conditions, il est facile de suivre l'évolution de la réaction: le réactif NBS et le produit secondaire qui se forme (la succinimide) sont insolubles dans le tétrachlorure de carbone, mais le NBS est plus dense que le solvant alors que la succinimide l'est moins. Ainsi, le solide qui se trouve initialement au fond du mélange réactionnel disparaît au cours de la réaction. Il est remplacé par un autre solide qui flotte à la surface de la solution.

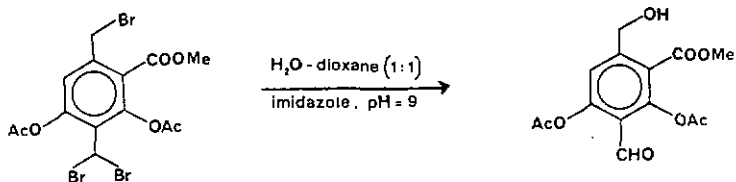
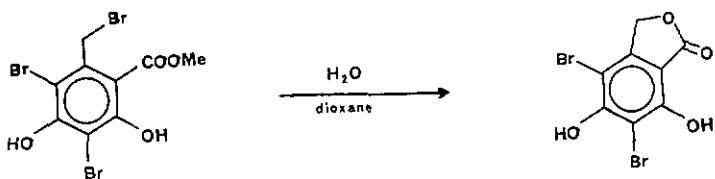
Le mécanisme généralement accepté pour la réaction de Wohl-Ziegler, dans laquelle le NBS est utilisé pour introduire un atome de brome sur un carbone adjacent à une double liaison ou à un cycle aromatique, implique également des radicaux libres. La bromation en position benzylique est ainsi analogue au mécanisme établi pour la bromation allylique par Dauben et Mc Coy [61].

Voici quelques exemples choisis parmi les nombreuses photobromation que nous avons effectuées au moyen de ces deux réactifs :



Les bromures d'alkyle obtenus par photobromstion sont de très bons précurseurs d'autres fonctions. Par hydrolyse ils permettent l'obtention d'alcools qui peuvent, à leur tour, être transformés en aldéhydes puis en acides. Ce sont égslement des groupes qui se prêtent fort bien aux substitutions nucléophiles.

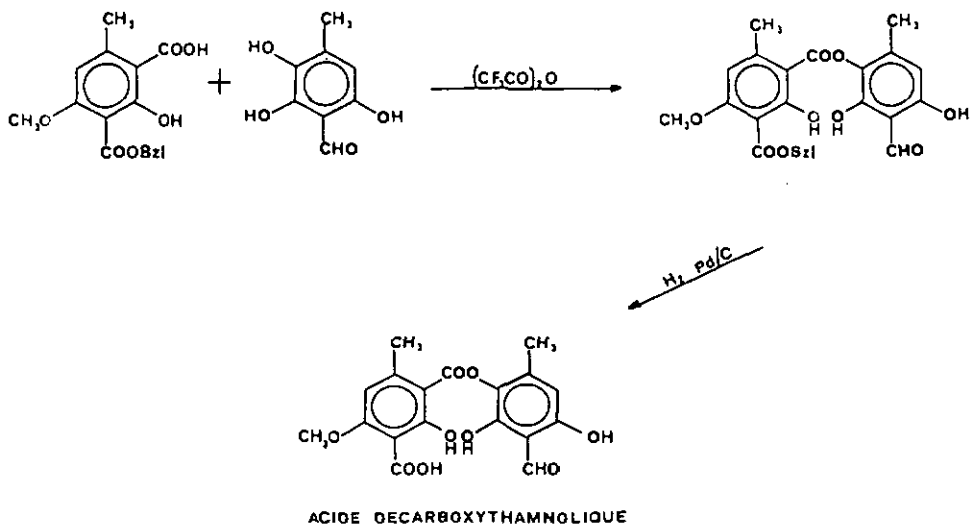
Nous présentons ici quelques exemples de l'exploitation des bromures d'alkyle que nous svons effectué :



4-10 SYNTHESE DES DEPSIDES

Comme il a été démontré antérieurement, les unités aromatiques, précurseurs des depsides et des depsidones, sont synthétisées par un jeu de protections et de déprotections qui permet d'orienter leur fonctionnalisation ou de protéger les groupements sensibles.

La condensation en présence d'anhydride trifluoroacétique de deux de ces cycles aromatiques (l'un acide (S) et l'autre phénolique (A)) aboutit à un depside. Nous avons préparé de cette manière l'acide décarboxythamnolique :



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

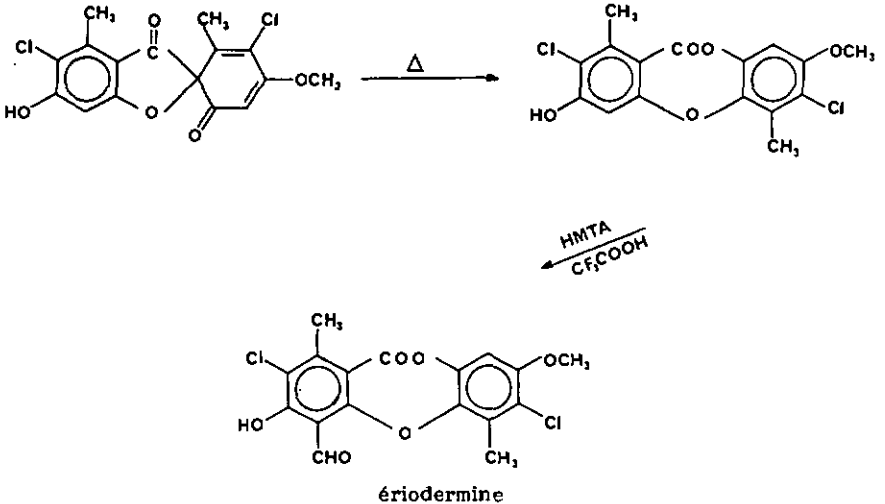
4-11 SYNTHESE DES DEPSIDONES

Quatre voies différentes de synthèse des depsidones ont été décrites dans la littérature. Trois de ces voies, s'inspirant des théories biomimétiques, (cf. p. 15) ont été tentées dans nos recherches.

4-11-1 Synthèse des depsidones par la conversion benzophénone-grisadiènedione-depsidone

La benzophénone est obtenue par condensation du type Friedel-Crafts entre un acide et un dérivé orcinol convenablement protégés en présence d'anhydride trifluoroacétique. Le traitement de la benzophénone par $K_3Fe(CN)_6$ dans K_2CO_3/H_2O aboutit à la depsidone par l'intermédiaire de la grisadiènedione.

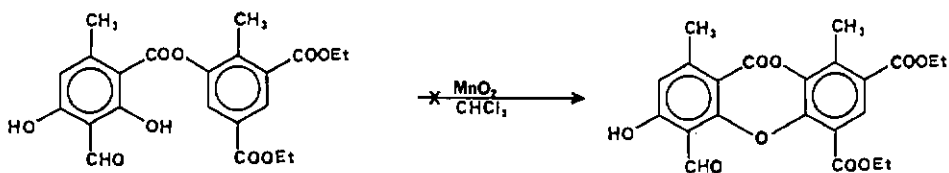
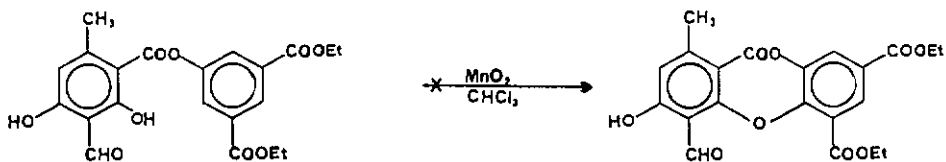
On peut arrêter la réaction au stade de la grisadiènedione qui peut être convertie en depsidone par chauffage à son point de fusion. Nous avons préparé le virensate de méthyle et l'ériodermine par cette méthode :



4-11-2 Synthèse des depsidones par fermeture oxydative d'un depside

Il s'agit d'une fermeture oxydative d'un cycle à sept membres (cf. p. 15). C'est une méthode qui est rarement utilisée car elle est difficile à réaliser.

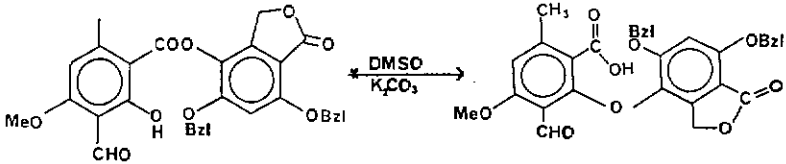
Nous avons tenté en vain les fermentures suivantes :



4-11-3 Synthèse des depsidones par réarrangement de Smiles d'un
depside

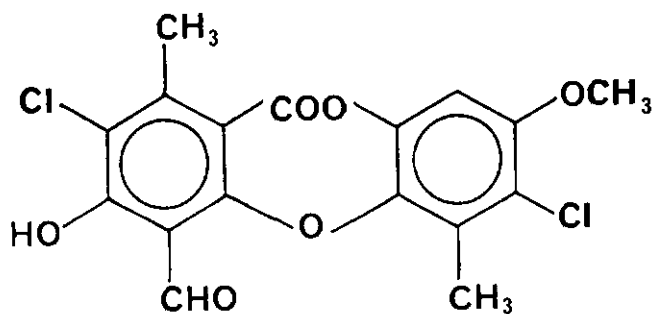
Ce réarrangement s'effectue généralement dans le DMSO en présence de K_2CO_3 . Normalement on travaille à température ambiante, mais dans certains cas, le chauffage s'impose.

Nous avons tenté sans succès la conversion suivante :



C H A P I T R E 5

SYNTHESE DE L'ERIODERMINE



Ce chapitre a déjà fait l'objet d'une publication :
Helvetica Chimica Acta (1985), 86, 945 - 948

104. Synthèse de l'ériodermine

par César Pulgarin, Jan Gunzinger et Raffaele Tabacchi*

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(3.IV.85)

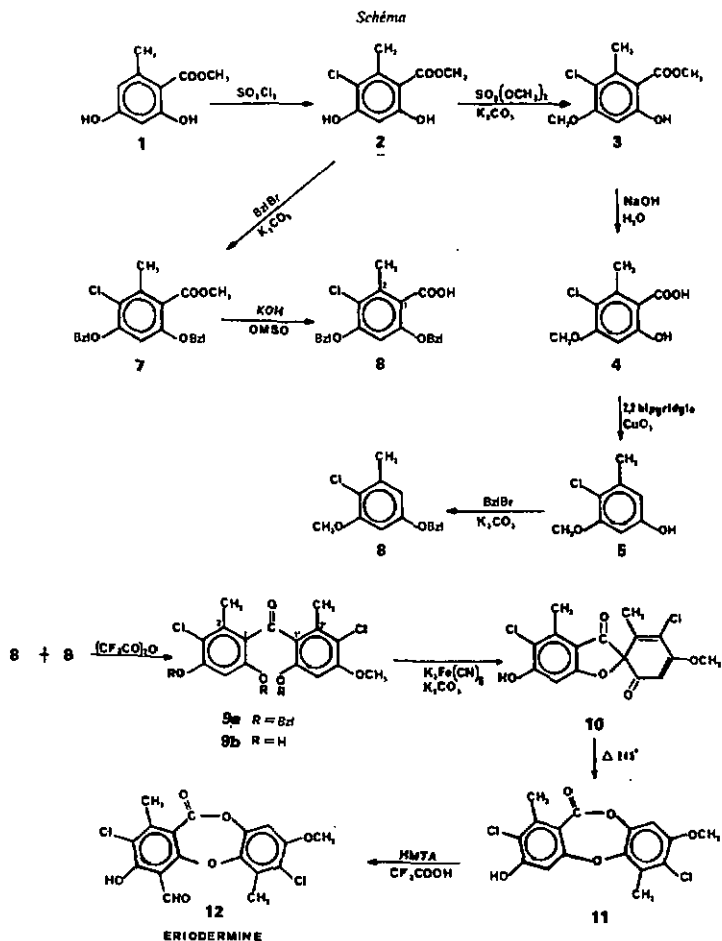
Synthesis of Eriodermin

The total synthesis of eriodermin (=2,7-dichloro-4-formyl-3-hydroxy-8-methoxy-1,6-dimethyl-11*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepin-11-one) is described.

1. Introduction. - Connolly *et al.* [1] ont décrit récemment l'isolement de l'ériodermine 12 à partir d'un lichen du Brésil *Erioderma physcioides* VAIN. La structure de cette nouvelle substance, une dichlorodepsidone totalement substituée, comportant une unité orcinol (=méthyl-5-benzénediol-1,3) et une du type β -orcinol (=diméthyl-2,5-benzénediol-1,3), a été établie par voie spectroscopique et par cristallographie rayons X. Nous décrivons ici la synthèse totale de cette depsidone: dichloro-2,7-formyl-4hydroxy-3-méthoxy-8-diméthyl-1,6-11*H*-dibenzo [*b,e*] [1,4]dioxépinone-11.

2. Résultats et discussion. - Les depsidones sont basées sur la structure du cycle 11*H*-dibenzo[*b,e*] [1,4]dioxépinone-11. L'origine biogénétique de ces composés a été d'abord expliquée [2] [3] par une théorie qui implique un couplage oxydatif intramoléculaire des deux unités phénoliques d'un *para*-depside. L'existence d'une dizaine de couples de composés possédant les structures *para*-depside - depsidone semblait confirmer ces hypothèses. Plus récemment, Sala et Sargent [4] s'appuyant sur le fait que le couplage oxydatif des benzophénones conduit facilement aux depsidones par l'intermédiaire d'une grisadiènedione (en milieu légèrement acide ou basique), postulent que ce mécanisme peut avoir lieu *in vivo*. En utilisant cette méthode, plusieurs synthèses de depsidones ont pu être réalisées ces dernières années [5].

Pour la synthèse de l'ériodermine, nous avons aussi choisi de suivre cette méthode biomimétique. La molécule clé étant la benzophénone 9, nous avons procédé à sa synthèse (*Schema*) à partir d'orsellinate de méthyle (1), lequel est chloré sélectivement pour obtenir le chloro-3-dihydroxy-4,6-méthyl-2-benzoate de méthyle (2). Ce produit est le point de départ pour la synthèse des deux cycles de la benzophénone 9 et de la depsidone 11. En effet, d'une part, par méthylation sélective de l'hydroxyle en position 4 de 2, saponification de l'ester méthylique 3 et décarboxylation de 4 (au moyen de 2,2'-bipyridyle en présence de CuO₂), on obtient le chloro-4-méthoxy-3-méthyl-5-phénol (5). Ce composé est enfin benzylé dans le dessein d'activer la position 6 du cycle (\rightarrow 6). D'autre part, après benzylation totale de 2 (\rightarrow 7) et saponification, on obtient l'acide bis(benzyloxy)-4,6-chloro-3-méthyl-2-benzoïque (8). La réaction de Friedel-Crafts en présence d'anhydride trifluoroacétique entre les unités 8 et 6 conduit après débenzylation hydrogénéolytique à la dichloro-3,3'-trihydroxy-4,6,6'-méthoxy-4'-diméthyl-2,2'-benzophénone (9b). Le couplage oxydatif de ce composé, en solution aqueuse de K₂CO₃, en



présence de $\text{K}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, conduit à un seul et unique produit, le dichloro-5,5'-hydroxy-6-diméthyl-4,6'-methoxy-4'-spiro[2H-benzo[b]furan-2,1'-cyclohexadiène-3',5']dione-2',3' (**10**). Les mécanismes régissant cette réaction ont été décrits en détail par *Sala* et *Sargent* [4]. Par réarrangement thermique rapide, la grisadiénedione **10** est convertie en depsidone **11**.

La formylation de ce composé présente quelques difficultés. Dans la réaction classique de *Duff*, l'hexaméthylènetétraamine est généralement utilisée avec l'acide glycérobrique pour formuler des composés aromatiques activés par des fonctions phénoliques.

Dans notre cas, la modification proposée par *Smith* [6], lequel utilise pour cette réaction l'acide trifluoroacétique comme solvant, nous a permis d'obtenir l'ériodermine (12) avec un rendement de 20%. Le comportement chromatographique, les propriétés physico-chimiques et les données spectroscopiques (IR, ^1H - et ^{13}C -RMN, SM) du produit obtenu correspondent exactement à celles du produit naturel caractérisé et décrit par *Huneck* et collaborateurs [1].

Nous remercions le *Fonds national suisse de la recherche scientifique* (requête 2.241-0.84) pour son soutien, Monsieur Dr. *S. Claude* pour son intérêt et les analyses spectroscopiques, Monsieur Dr. *S. Huneck* (Halle, DDR) pour la fourniture d'un échantillon authentique d'ériodermine et Mademoiselle *M.-F. Nussbaum* pour son aide technique.

Partie expérimentale

Généralités. Les spectres IR, RMN et MS ont été enregistrés respectivement sur des appareils *Perkin-Elmer 521*, *Bruker WP-200* et *Hitachi RMU-6L*. L'intensité des bandes IR est notée: s = très fort, f = fort, m = moyen, w = faible. Les spectres ^1H - et ^{13}C -RMN sont mesurés à 200 resp. 50,29 MHz. Les déplacements chimiques sont indiqués en δ (ppm) par rapport au TMS (interne). Les SM sont mesurés à 75 eV par EI. Les produits de départ et réactifs utilisés pour les synthèses sont de qualité *puriss.* (*Fluka*) ou ont été redistillés respectivement recrystallisés.

Chloro-3-dihydroxy-4,6-méthyl-2-benzoate de méthyle (2). Une soln. de 15,6 g (9,37 ml) de SO_2Cl_2 dist. dans 40 ml de CH_2Cl_2 sec est versée goutte à goutte dans une sol. de 20 g (110 mmol) d'orsellinate de méthyle (=dihydroxy-2,4-méthyl-6-benzoate de méthyle) et 250 ml de CH_2Cl_2 sec. Après addition, le mélange est chauffé à reflux pendant 3 h, refroidi, dilué dans l' Et_2O , puis lavé avec H_2O sat. en NaCl. La partie org. est ensuite évaporée, séchée et filtrée: 22,5 g (95%) de 2. F. 136-137° (7): 134°. IR (KBr): 3435m, 2950w, 1645s, 1660m, 1585m, 1438m, 1419s, 1366w, 1318s, 1290w, 1250m, 1148s, 942m, 792s. ^1H -NMR (CDCl_3): 2,56 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,14 (s, OH); 6,44 (s, 1H); 11,40 (s, 1H).

Chloro-3-hydroxy-6-méthoxy-4-méthyl-2-benzoate de méthyle (3). Un mélange de 11 g (51 mmol) de 2, 6,42 g (51 mmol) de $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ et 7,1 g (51 mmol) de K_2CO_3 dans 200 ml d'acétone sèche est chauffé à reflux 20 h. Le mélange refroidi est versé dans du HCl dil. puis extrait à l'AcOEt. La sol. est lavée avec H_2O sat. en NaCl, séchée, filtrée, puis concentrée. Après recristallisation dans CHCl_3 /ligroïne, on obtient 8,55 g (72,5%) de 3. F. 143-145° (8): 143-144°. IR (KBr): 3400w, 2940m, 1635s, 1592s, 1420s, 1360s, 1318s, 1235s, 1200m, 1178m, 1115m, 1090m, 1038m, 950m. ^1H -NMR (CDCl_3): 2,6 (s, 3H); 3,92 (s, 5H); 3,96 (s, 3H); 6,44 (s, 1H); 11,62 (s, OH).

Acide chloro-3-hydroxy-6-méthoxy-4-méthyl-2-benzoïque (4). Le mélange de 6,67 g (29 mmol) de 3 et 16,7 g de NaOH dans 300 ml de H_2O est chauffé 4 h à reflux sous N_2 , puis refroidi, acidifié et extrait à l'AcOEt. Après lavage, séchage et recristallisation ($\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$), on obtient 4,6 g (74%) de 4. F. 162-164°. IR (KBr): 3400w, 3000w, 2540w, 1623w, 1450s, 1360s, 1305m, 1245w, 1200s, 1175m, 1125m, 1033m. ^1H -RMN ((D_6) DMSO): 2,44 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,57 (s, 1H).

Chloro-4-méthoxy-3-méthyl-5-phénol (5). Un mélange de 4,4 g (20,5 mmol) de 4, 600 mg de 2,2'-bipyridyle et 200 mg de Cu_2O est chauffé à reflux et sous N_2 dans 50 ml de diglyme (2 h). Après extraction (NaOH 2M), puis acidification suivie d'une nouvelle extraction au moyen d'AcOEt, on sèche, filtre et évapore le solv: 3,5 g de 5 brut. F. 104-105° (4): 104-104,5°. IR (KBr): 3325m, 2938w, 1608m, 1470m, 1415m, 1335m, 1260w, 1215w, 1180m, 1153m, 1085m, 1010m, 983m, 928w, 822m. ^1H -RMN (CDCl_3): 2,32 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,94 (s, OH); 6,35 (s, 2H).

Benzoyloxy-3-chloro-2-méthoxy-3-toluène (6). On mélange 3,5 g de 5 à 6,8 g de PhCH_2Br et 7 g de K_2CO_3 sec dans 100 ml de DMF. On chauffe à reflux sous N_2 pendant 10 h. L'excès de PhCH_2Br est éliminé au moyen d'une chromatographie d'éclair sur gel de silice (ligroïne/AcOH 1%, 0,5 bar). On obtient 5 g (93%) de 6 (huile). ^1H -RMN (CDCl_3): 2,22 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 4,84 (s, 2H); 6,30 (s, 2H); 7,24 (s, 5H).

Bis(benzoyloxy)-4,6-chloro-3-méthyl-2-benzoate de méthyle (7). Un mélange de 10,8 g (50 mmol) de 2 et 28 g de K_2CO_3 anh. est refroidi dans un bain de glace. On ajoute sous N_2 150 ml de DMF anh., puis 20,5 g de PhCH_2Br . Le mélange est chauffé à 50° (15 h), puis dilué dans l' Et_2O . On lave avec NaOH 2M, et évapore le solv. Le résidu est recristallisé (Et_2O /ligroïne): 13,7 g (69%) de 7. F. 98-100°. IR (KBr): 3030w, 1718w, 1590s, 1992m, 1445m, 1405m, 1382m, 1330s, 1262m, 1220s, 1197m, 1104m, 1058s, 1023w, 950m. ^1H -RMN (CDCl_3): 2,32 (s, 3H); 4,98 (s, 2H); 5,03 (s, 2H); 6,43 (s, 1H); 7,32 (s, 5H); 7,35 (s, 5H).

Acide bis(benzoyloxy)-4,6-chloro-3-méthyl-2-benzoïque (8). Pendant 30 h, 12,5 g (31,56 mmol) de 7 sont chauffés à 85° dans 40 ml de KOH 2 et 120 ml de DMSO. Après refroidissement, on acidifie avec 200 ml de HCl 2N.

On extrait à l'AcOEt. Après lavage, séchage et recristallisation (CH_2Cl_2 /ligroïne) on obtient 11,2 g (92,8%) de 8. F. 160-161° ([9]: 160-161°). ¹H-RMN (CDCl_3): 2,48 (s, 3H); 5,10 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 6,53 (s, 1H); 7,36 (s, 5H); 7,42 (s, 5H); 9,65 (large, 1H).

Tris(benzyloxy)-4,6,6'-dichloro-3,3'-méthoxy-4'-diméthyl-2,2'-benzophénone (9a). Une soln. de 20 ml de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ dans 30 ml de CH_2Cl_2 sec est additionnée lentement à une soln. de 8 dans 50 ml de CH_2Cl_2 anh. On laisse revenir à temp. amb. et on ajoute goutte à goutte 4,5 g (17,25 mmol) de 6 dilué dans 40 ml de CH_2Cl_2 sec. La soln. est ensuite mélangée pendant 5 h, diluée avec de l' Et_2O et lavée successivement avec H_2O , NH_4OH dil., et H_2O sat. en NaCl. Lors du lavage avec NH_4OH , on récupère l'excès d'acide ajouté. Après recristallisation (CHCl_3 /MeOH) on obtient 8,7 g (80%) de 9a. F. 168-169°. IR (KBr): 3025w, 2927w, 1160s, 1580w, 1490w, 1438s, 1410m, 1378m, 1318s, 1214s, 1198s, 1103s, 1060s, 912m, 825w, 800m. ¹H-RMN (CDCl_3): 2,13 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,67 (s, 2H); 4,74 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,37 (s, 1H arom.); 6,42 (s, 1H arom.); 6,80-7,50 (m, 15H).

Dichloro-3,3'-trihydroxy-4,6,6'-méthoxy-4'-diméthyl-2,2'-benzophénone (9b). A 8,5 g (13,57 mmol) de 9a dilué dans 180 ml d'AcOEt on ajoute 1,5 g de Pd/C 10% en suspension dans 20 ml d'AcOEt et 5 gouttes de HCl conc. Après hydrogénation (4 bar), la soln. est filtrée, séchée, évaporée et recristallisée (CHCl_3 /ligroïne): 3,6 g (75%) de 9b. F. 180-182°. IR (KBr): 3350s (large), 2940-3000w, 1590s, 1462w, 1435s, 1360m, 1320s, 1223s, 1165w, 1138w, 1092w, 1072w, 1040w, 1025w. ¹H-RMN (CDCl_3): 1,96 (s, H); 3,97 (s, 3H); 6,12 (s, OH); 6,52 (s, 1H arom.); 6,62 (s, 1H arom.); 9,3 (s, OH); 10,17 (s, OH).

Dichloro-5,5'-hydroxy-6-diméthyl-4,6'-méthoxy-4'-spiro[2H-benzofurane-2,1'-cyclohexadiène-3',5']dione-2,3 (10). Une soln. de 1 g de $\text{K}_2\text{[Fe(CN)}_6\text{]}\cdot x\text{H}_2\text{O}$ dans 65 ml de H_2O est additionnée en 1 fois à une soln. de 500 ml de 9b et 3,75 g de K_2CO_3 dans 1,25 ml de H_2O . Après 2 min d'agitation, on acidifie avec 30 ml de HCl 6%. On extrait à l'AcOEt, lave avec H_2O sat. en NaCl, sèche et évapore le solv. Le produit brut est recristallisé 2 fois dans acétone/cyclohexane: 380 mg (76%) de 10. F. 239-240°. IR (KBr): 3280s (large), 1698s, 1675s, 1605s, 1580s, 1470s, 1353s, 1248s, 1210s, 1120w, 1090w, 1070w, 100m, 966w. ¹H-RMN (CDCl_3): 1,87 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 5,59 (s, H-C(3')); 6,80 (s, 1H arom.).

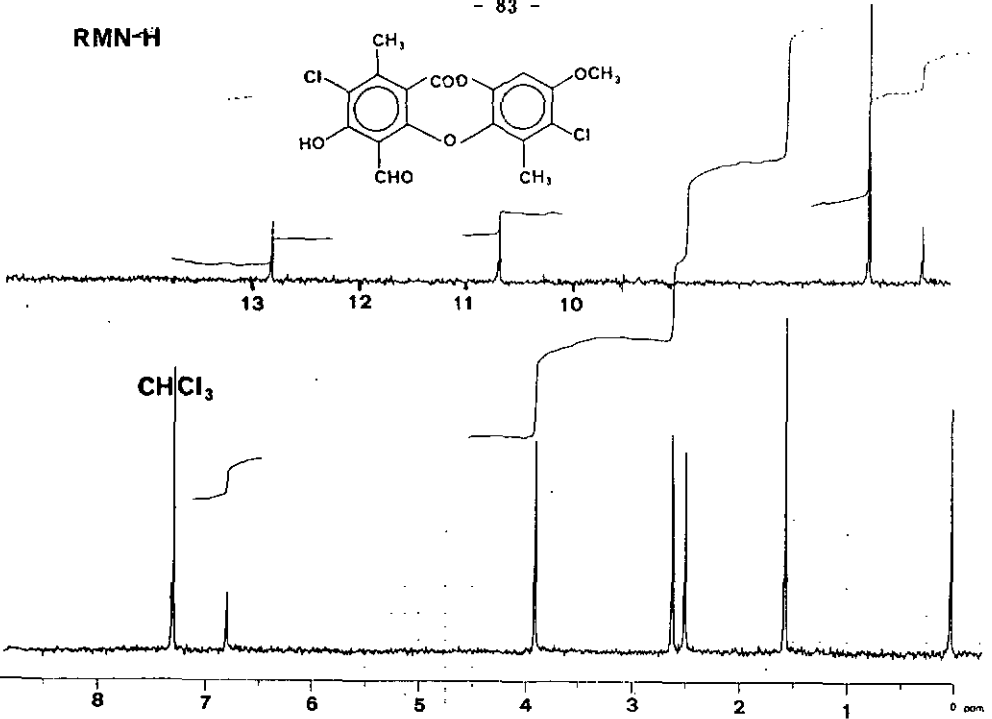
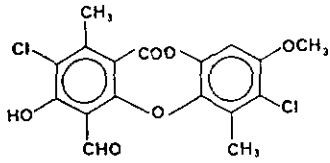
Dichloro-2,7-hydroxy-3-méthoxy-8-diméthyl-1,6-11H-dibenzo[b,e][1,4]dioxépin-11-one (11). Dans un four préchauffé à 245° on fait fondre 2,5 g de 10 pendant 2 min. Le produit obtenu est purifié par chromatographie d'elcclair (ligroïne/AcOEt/AcOH 100:20:2): 2 g (80%) 11. F. 243-244°. IR (KBr): 3220 (large), 1670s, 1605-1665s, 1468s, 1435s, 1350s, 1270s, 1192w, 1182w, 1163m, 1108m, 1085m. ¹H-RMN (D_2O acétone): 2,47 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,92 (s, 1H); 6,96 (s, 1H).

Dichloro-2,7-formyl-4-hydroxy-3-méthoxy-8-diméthyl-1,6-11H-dibenzo[b,e][1,4]dioxépin-11-one (tridermine; 12). Une soln. de 150 mg (0,43 mmol) de 11 et 65 mg (0,46 mmol) de hexaméthylènetétraamine (HMTA) dans 50 ml de CF_3COOH est chauffée à reflux (bain: 95°) pendant 18 h, puis refroidie et hydrolysée dans de la glace après avoir éliminé le maximum de solv. A la fin de l'hydrolyse, on extrait avec de l'AcOEt, puis la soln. est successivement lavée avec H_2O sat. en NaCl, séchée, filtrée et évaporée. Le résidu brut est purifié par CC sur gel de silice (ligroïne/AcOEt/AcOH 100:20:20). Le produit est recristallisé dans l'acétone: 30 mg (20%) de 12. F. 235-237° ([1]: 234-236°). IR (KBr): 3430 (large), 2925w, 1733s, 1654s, 1590w, 1550w, 1470m, 1440m, 1423m, 1388m, 1352m, 1300w, 1240s, 1208w, 1143m, 1098m, 1080w, 1054m, 1018w, 1005w, 950w, 910w, 868m, 820m, 790m. ¹H-RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 2,48 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 3,88 (s, OMe); 6,76 (s, 1H arom.); 10,71 (s, CHO); 12,83 (s, OH). ¹³C-RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 161,34 (C(1)); 110,91 (C(2)); 161,34 (C(3)); 120,13 (C(4)); 153,67 (C(6)); 121,45 (C(7)); 150,78 (C(8)); 102,53 (C(9)); 163,13 (C(11)); 114,2 (C(12)); 130,13 (C(13)); 142,99 (C(14)); 142,70 (C(15)); 19,97 (CH_3 -C(1)); 192,63 (CHO); 14,47 (CH_3 -C(6)); 56,70 (OCH_3). SM: 382 (100, M^+), 367 (30, $M^+ - \text{Me}$), 347 (98, $M^+ - \text{Cl}$), 349 (82).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. D. Connolly, A. E. Freer, K. Kalb, S. Huneck, *Phytochemistry* 1984, 23, 857.
- [2] O. H. R. Barton, T. Cohen, 'Some Biogenetic Aspects of Phenolic Oxidation', Festschrift A. Stoll, Birkhäuser, Basel, 1957, p. 117.
- [3] H. Erdtman, C. A. Wechtmeister, 'Phenoldehydrogenation as a Biosynthetic reaction', Festschrift A. Stoll, Birkhäuser, Basel, 1957, p. 144.
- [4] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1981, 855.
- [5] J. A. Elix, A. A. Whitton, M. V. Sargent, 'Recent progress in the Chemistry of Lichen Substances', Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe' Ed. Zechmeister, Springer Verlag, Wien, 1984, Vol. 45, pp. 104-234.
- [6] W. E. Smith, *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3972.
- [7] F. Fuzikawa, Y. Hitoas, M. Inoue, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 1954, 74, 1122.
- [8] F. M. Dean, A. D. T. Erni, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* 1956, 3345.
- [9] M. Mohan Mahandru, A. Tajbaksh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1983, 413.

RMN-1H

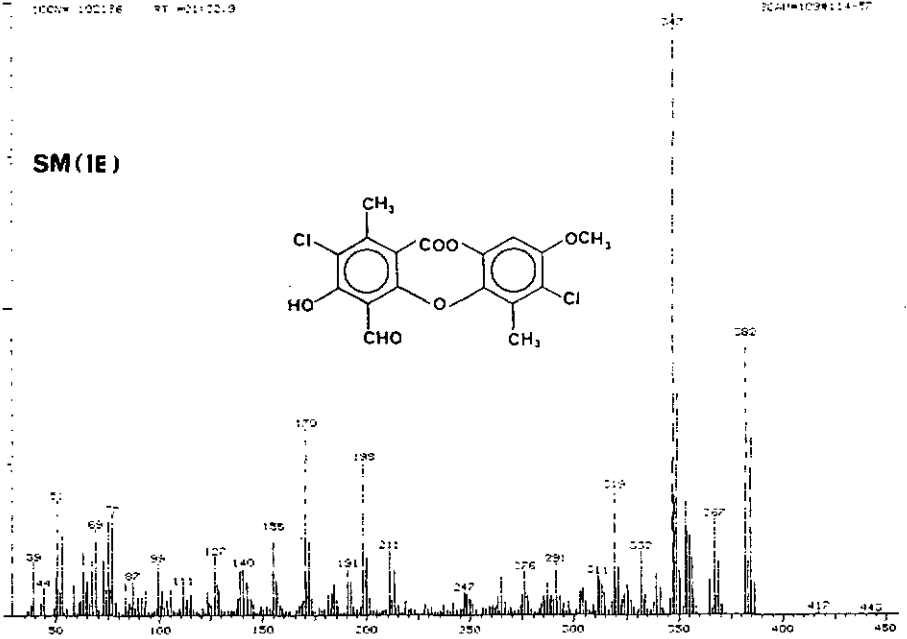
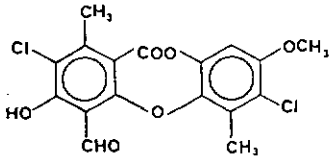


1000V 102196

RT = 21.22.9

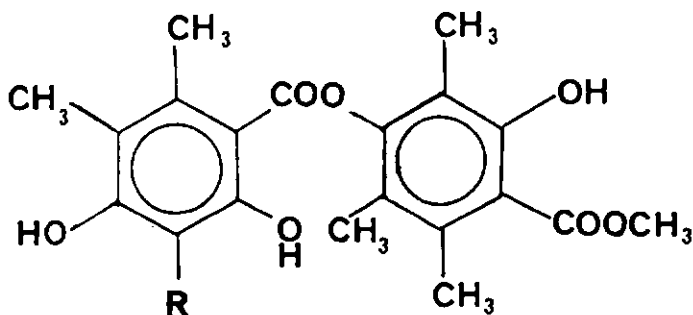
SCAN#1034114-87

SM(IE)



C H A P I T R E 6

SYNTHESE DES PSEUDOCYPHELLARINES A ET B



A R=CHO

B R=CH₂OH

Ce chapitre a déjà fait l'objet d'une publication :
Helvetica Chimica Acta (1985), 68, 1948 - 1951

206. Synthèse des pseudocypbellarines A et B, deux depsides du lichen
Pseudocypbellaria endochrysea

par César Pulgarin, Jan Gutzinger et Raffaele Tabacchi*

Institut de Chimie de l'Université, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

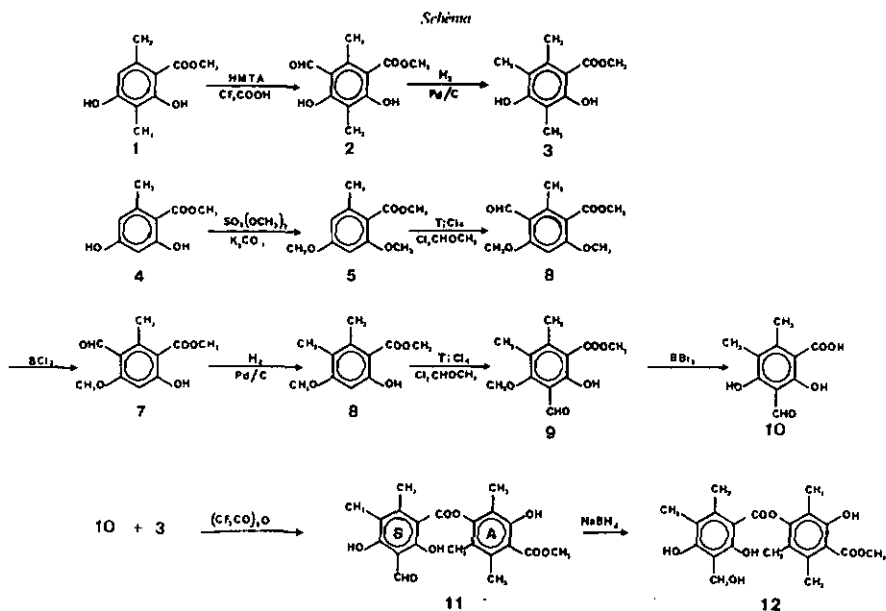
(12.VII.85)

Syntheses of Pseudocypbellarins A and B, Two Depsides from the Lichen *Pseudocypbellaria endochrysea*

The total synthesis of the depsides pseudocypbellarin A (= 3-hydroxy-4-methoxycarbonyl-2,5,6-trimethylphenyl 3-formyl-2,4-dihydroxy-5,6-dimethylbenzoate; 11) and pseudocypbellarin B (3-hydroxy-4-methoxycarbonyl-2,5,6-trimethylphenyl 2,4-dihydroxy-3-hydroxymethyl-5,6-dimethyl benzoate; 12) is described.

Introduction. - Huneck [1] a décrit récemment l'isolement et la structure de deux depsides totalement substitués, les pseudocypbellarines A (11) et B (12). Ces deux composés naturels sont les constituants typiques du lichen de l'Antarctique *Pseudocypbellaria endochrysea*. L'origine biogénétique des depsides est aujourd'hui connue: elle implique en particulier l'estérification intramoléculaire de deux molécules d'acide hydroxybenzoïque. La synthèse des depsides se réalise de la même manière à l'aide de réactifs de condensation spécifiques (dicyclohexylcarbodiimide, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, *N,N'*-carbonyldiimidazole [2]). Les intermédiaires importants pour ces synthèses sont les unités monoaryliques polysubstituées, dérivées de l'orcinol ou du β -orcinol (= méthyl-5-bénédiol-1,3 resp. diméthyl-2,5-bénédiol-1,3). Elix et Lajide [3], en partant de diméthoxy-2,4-méthyl-5-benzoate de méthyle ont synthétisé les deux pseudocypbellarines. Nous décrivons ici une méthode différente de préparation des deux unités monoaryliques A et B lesquelles par condensation donnent la pseudocypbellarine A (11). La réduction successive de cette dernière conduit à la pseudocypbellarine B (12).

Résultats et discussion. - Le cycle A du depside est obtenu en partant du β -orcinol substitué par COOCH_3 (1) lequel est formylé par une réaction de Duff modifiée [4], effectuée dans CF_3COOH (*schéma*). L'aldéhyde 2 est ensuite réduit catalytiquement pour obtenir le dihydroxy-2,4-triméthyl-3,5,6-benzoate de méthyle (3). Le cycle S est préparé à partir d'orsellinate de méthyle (= dihydroxy-2,4-méthyl-6-benzoate de méthyle; 4), lequel après perméthylation pour activer la position 5 du cycle aromatique (\rightarrow 5), est formylé au moyen de l'éther (méthyl)dichlorométhylrique en présence de TiCl_4 (\rightarrow 6). La deméthylation partielle par BCl_3 , en *ortho* de la fonction carboxylate, conduit au composé 7, lequel doit être réduit catalytiquement (\rightarrow 8) avant d'être formylé une nouvelle fois par la même méthode pour aboutir au formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-diméthyl-5,6-benzoate de méthyle (9). Au moyen de BBr_3 , réactif qui transforme sans distinction les éthers et esters méthyliques en phénols ou acides correspondants, on obtient l'acide formyl-3-hydroxy-2,4-diméthyl-5,6-benzoïque (10). La condensation de cet acide avec le phénol 3, en présence de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, nous a permis d'obtenir la



pseudocypbellarine A (11) avec un bon rendement (60%). Par réduction de 11 par NaBH_4 , dans EtOH, nous avons obtenu la pseudocypbellarine B (12). Les propriétés physiques et spectroscopiques (IR, ^1H - et ^{13}C -RMN) des produits obtenus par synthèse correspondent parfaitement à celles des produits naturels données par Huneck [1]. La comparaison chromatographique par CCM dans 2 système de solvants différents avec des échantillons authentiques confirme ces résultats.

Nous remercions le *Fonds national suisse de la recherche scientifique* (requête 2.241-0.84) pour son soutien, Monsieur le Dr. S. Claude pour son intérêt et pour les analyses spectroscopiques, Monsieur le Dr. S. Huneck (Halle, DOR) pour la fourniture d'un échantillon authentique de deux pseudocypbellarines et Mademoiselle M.-F. Nussbaum pour son aide technique.

Partie expérimentale

Généralités. V. [8].

Formyl-3-dihydroxy-4,6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (2). On dissout 20 g (102 mmol) de dihydroxy-2,4-diméthyl-3,6-benzoate de méthyle (1) et 17 g (122 mmol) de hexaméthylène-tétramine (HMTA) dans 300 ml de CF_3COOH à 0°. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 12 h. Le solvant est évaporé et le résidu versé dans 600 ml d'eau. Après chauffage à 60° pendant 6 h, le produit (orange) qui précipite progressivement est lavé, filtré et séché à l'étuve sous vide: 18,6 g (93%) de 2. F. 113-114°. IR (KBr): 3420w, 2952s, 1658s, 1640s, 1420s, 1365m, 1315s, 1218s, 1132m. ^1H -RMN (CDCl_3): 2,1 (s, 3 H); 2,78 (s, 3 H); 4,0 (s, 3 H); 10,25 (s, CHO); 12,42 (s, OH); 13,35 (s, OH).

Dihydroxy-2,4-triméthyl-3,5,6-benzoate de méthyle (3). Une suspension de 2 g de Pd/C (10%) dans 20 ml d'AcOEt et 10 g (45 mmol) de 2 dans 20 ml d'AcOEt sont hydrogénés jusqu'à fin de la consommation de H_2 . On

1950

HELVETICA CHIMICA ACTA - Vol. 68 (1985)

filtre, sèche et évapore le solvant: 9,1 g (96%) de 3. F. 97-98° (5); 96-96°. IR (KBr): 3200-3600m (large), 2950w, 1633s, 1610s, 1573m, 1420s, 1210s, 1118m, 1000m. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,12 (s, 3 H); 2,41 (s, 6 H); 3,91 (s, 3 H); 5,19 (s, OH); 11,45 (s, OH).

Diméthoxy-2,4-méthyl-6-benzoate de méthyle (5). A une soln. de 28,5 g (157 mmol) d'orsellinate de méthyle (4) dans 300 ml d'acétone, on ajoute 130 g de K₂CO₃ sec et on verse goutte à goutte sous agitation 51,4 g de Me₂SO₄. Le mélange est chauffé à reflux 24 h. Après filtration, le solvant est évaporé et le résidu extrait à l'Et₂O. La phase org. est lavée avec NaOH 2N, séchée et évaporée: 32,9 g (97%) de 5 (recristallisé dans le pentane). F. 41-42° (6): 42-43,5°. IR (KBr): 2950m, 1725s, 1322s, 1260s, 1195s, 1150s, 1090s, 1050s. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,29 (s, 3 H); 3,82 (s, 2 CH₃); 3,89 (s, 3 H); 6,34 (s, 2 H).

Formyl-3-diméthoxy-4,6-méthyl-2-benzoate de méthyle (6). A une soln. de 32 g (152,3 mmol) de 5 dans 400 ml de CH₂Cl₂ sec, on ajoute 52,7 g de Cl₂CHOCH₃. Dans le mélange refroidi (à 0°), sous agitation, on verse goutte à goutte (30 min) 37,5 g de TiCl₄ dans 200 ml de CH₂Cl₂ sec. L'agitation est poursuivie 2 h à temp. amb. Le mélange est ensuite hydrolysé dans le glace et extrait avec AcOEt. On lave avec HCl 2N et une soln. sat. en NaCl, sèche, filtre et évapore le solvant. Le résidu est recristallisé dans AcOH dil.: 34,13 g (94,1%) de 6. F. 124-126° (7): 125-126°. IR (KBr): 2950m, 1722s, 1762s, 1160s, 1075s. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,48 (s, 3 H); 3,9 (s, 2 × 3 H); 3,95 (s, 3 H); 6,37 (s, 1 H); 10,49 (s, CHO).

Formyl-3-hydroxy-6-méthoxy-4-méthyl-2-benzoate de méthyle (7). A 16,65 g (70 mmol) de 6 dissous sous N₂ dans 400 ml de CH₂Cl₂ sec, on ajoute pendant 1 h à 0° 31 g de BCl₃ dans 230 ml de CH₂Cl₂ sec. Après 2 h d'agitation à temp. amb., le mélange est versé dans 600 g de glace, agité 30 min et extrait à l'AcOEt. La phase org. est lavée avec HCl 2N et une soln. sat. en NaCl et séchée, filtrée et évaporée. Le résidu est recristallisé dans MeOH/H₂O: 13,2 g de 7 (84%). F. 142-144°. IR (KBr): 1685m, 1645s, 1580s, 1440s, 1370s, 1320s, 1255s, 1160s. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,76 (s, 3 H); 3,95 (s, 3 H); 3,98 (s, 3 H); 6,42 (s, 1 H); 10,48 (s, CHO); 11,93 (s, OH).

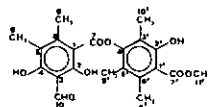
Hydroxy-6-méthoxy-4-diméthyl-2,3-benzoate de méthyle (8). Un mélange de 13 g (58 mmol) de 7 et 4 g de Pd/C (10%) dans 200 ml d'AcOEt est hydrogéné (v. 3): 12,16 g de 8 (99%). F. 82-83°. IR (KBr): 3435w, 2812m, 1728s, 1643s, 1610s, 1575m, 1452m, 1422s, 1312s, 1250m, 1200s, 1170m, 1115m, 1090m. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,14 (s, 3 H); 2,50 (s, 3 H); 3,88 (s, 3 H); 4,0 (s, 3 H); 6,42 (s, 1 H); 11,45 (s, OH).

Formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-diméthyl-5,6-benzoate de méthyle (9). A 12 g (57,1 mmol) de 8 dans 300 ml de CH₂Cl₂ sec, on ajoute 34,5 g (26,7 mmol) de Cl₂CHDCH₃. On verse ensuite goutte à goutte 36,84 g (33 ml) de TiCl₄ dans 200 ml de CH₂Cl₂ sec (durée 1 h). Le mélange est laissé sous agitation 30 h à temp. amb. et hydrolysé dans la glace, extrait à l'AcOEt, lavé avec HCl 2N et une soln. sat. en NaCl. Le solvant est séché et évaporé et le résidu purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/ligroïne 1:5): 8,95 g (63%) de 9. F. 60-62°. IR (KBr): 3420w, 2945m, 1638s, 1590s, 1435s, 1318s, 1240s, 1192s, 1152s. ¹H-RMN: 2,13 (s, 3 H); 2,25 (s, 3 H); 3,88 (s, 3 H); 3,93 (s, 3 H); 10,2 (s, 1 H, CHO); 11,88 (s, OH).

Acide formyl-3-dihydroxy-2,4-diméthyl-5,6-benzoïque (10). On ajoute, à -70°, goutte à goutte une soln. de 5 g (20,1 mmol) de 9 dans 100 ml de CH₂Cl₂ sec à 11,9 g (5,45 mmol) de BBr₃ dans 100 ml de CH₂Cl₂ sec. On hydrolyse avec 100 g de glace contenant 5 ml de HCl conc. pendant 30 min. L'acide 10 est extrait selon la méthode classique: 4 g (94%) de 10 recristallisé dans AcOEt/ligroïne. F. 180-181° (déc.) (2): 180-182°. IR (KBr): 3420w, 2930s, 1625w, 1438s, 1378w, 1360m, 1250w, 1130m, 1080m. ¹H-RMN (D₂o): 2,10 (s, 3 H); 2,54 (s, 3 H); 10,36 (s, CHO).

Formyl-3-dihydroxy-2,4-diméthyl-5,6-benzoate d'hydroxy-3-méthoxycarbonyl-4-iméthyl-2,5,6-phényle (*pseudocypbellarine A*; 11). A 210 mg (1 mmol) de 10 et 210 mg (1 mmol) de 3 on ajoute sous N₂ 10 ml de CH₂Cl₂ et 1 ml de (CF₃CO)₂O. L'agitation est laissée pendant 3 h. Le solvant est évaporé, les restes de CF₃COOH sont éliminés en ajoutant quelques ml de toluène. On recristallise dans l'acétone: 260 mg (60%) de 11. F. 173-174° (11): 173-174°. IR (KBr): 3400w, 2950m, 1725w, 1650w, 1428s, 1318s, 1283s, 1187w, 1170s, 1112m, 1092w, 1068w, 1028w, 1005w, 940w, 923w, 880w, 845w, 800m. ¹³C-RMN¹) (50, 29 MHz, CDCl₃; v. [1]: 50,29 MHz, polysol): 107,10 (s, C(1)); 162 (s, C(2)); 108,20 (s, C(3)); 163,49 (s, C(4)); 118,80 (s, C(5)); 148,65 (s, C(6)); 167,65 (s, C(7)); 17,27 (q, C(8)); 10,67 (q, C(9)); 194,00 (d, C(10)); 117,08 (s, C(11)); 153,70 (s, C(2')); 116,14 (s, C(3')); 150,00 (s, C(4')); 120,32 (s, C(5')); 133,80 (s, C(6')); 170,00 (s, C(7')); 19,43 (q, C(8')); 12,69 (q, C(9')); 9,95 (q, C(10')); 51,99 (q, C(11')). SM: 402 (M⁺, 7), 211 (17), 210 (90), 194 (10), 193 (80), 192 (6), 191 (12), 179 (28), 178 (100), 164 (20), 151 (7), 150 (75), 149 (20), 107 (15).

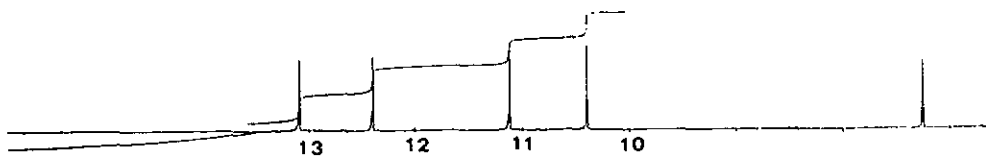
¹) Pour le relevé des spectres ¹³C-RMN de 11 et 12, nous utilisons la même numérotation que [1]. La multiplicité est obtenue par le spectre 'off resonance' et par le spectre non découplé.



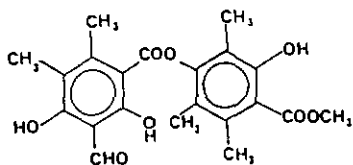
Dihydroxy-2,4-hydroxyméthyl-3-diméthyl-5,6-benzoate d'hydroxy-3-méthoxycarbonyl-4-triméthyl-2,5,6-phényl (pseudocyphellarine B; 12). A 210 mg (0,5 mmol) de 11 en suspension dans 20 ml de EtOH/H₂O 1:1, à 0°, on ajoute 10 mg de NaBH₄. Le mélange est agité à temp. amb. pendant 2 h, extrait avec AcOEt, séché et filtré. Le solvant est évaporé et le résidu recristallisé dans l'acétone: 150 mg de 12 (74%). F. 168-169° ([1]: 168-169°). IR (KBr): 3480m, 3180m, 1640s, 1605m, 1578m, 1435s, 1390m, 1312s, 1260m, 1235m, 1200m, 1160s, 1110m, 1092m, 1065w, 1000w, 980m, 960m. ¹H-RMN (CDCl₃/(CD₃)₂SO, 200 MHz): 2,04 (s, 2 CH₃); 2,14 (s, 3 H); 2,38 (s, 3 H); 2,6 (s, 3 H); 3,95 (s, 3 H); 4,92 (s, 2 H); 10,37 (s, OH); 10,45 (s, OH); 10,42 (s, OH). ¹³C-RMN¹ (50,29 MHz, polysol): 105,1 (C(1)); 157,97 (C(2)); 109,56 (C(3)); 160,06 (C(4)); 118,32 (C(5)); 138,19 (C(6)); 169,26 (C(7)); 17,25 (C(8)); 11,42 (C(9)); 57,35 (C(10)); 116,93 (C(1')); 153,12 (C(2')); 116,14 (C(3')); 148,83 (C(4')); 120,32 (C(5')); 133,68 (C(6')); 169,64 (C(7')); 18,64 (C(8')); 12,66 (C(9')); 9,91 (C(10')); 51,98 (C(11')). SM: 210 (40), 179 (30), 178 (100), 177 (5), 151 (5), 150 (90), 149 (8), 107 (4), 91 (6).

BIBLIOGRAPHIE

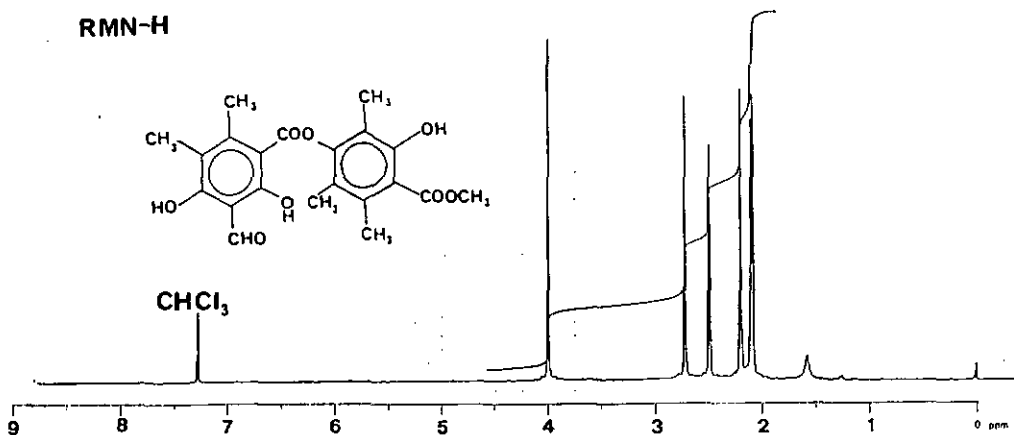
- [1] S. Huneck, *Phytochemistry* 1984, 23, 431.
- [2] J. A. Elix, A. A. Whitton, M. V. Sargent, 'Recent Progress in the Chemistry of Lichen Substances', in 'Progress in the Chemistry of Organic Natural Compounds', Ed. E. Zechmeister, Springer Verlag, Wien, 1984, Vol. 45, pp. 104-234.
- [3] J. A. Elix, L. Lajde, *Aust. J. Chem.* 1984, 37, 2153.
- [4] W. E. Smith, *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3972.
- [5] R. J. Hamilton, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1976, 943.
- [6] E. Wideking, K. Fleischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1923, 56, 2556.
- [7] T. M. Cresp, M. V. Sargent, J. A. Elix, D. P. H. Murphy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1973, 340.
- [8] C. Pulgarin, J. Gunzinger, R. Tabaechi, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 945.



RMN-H



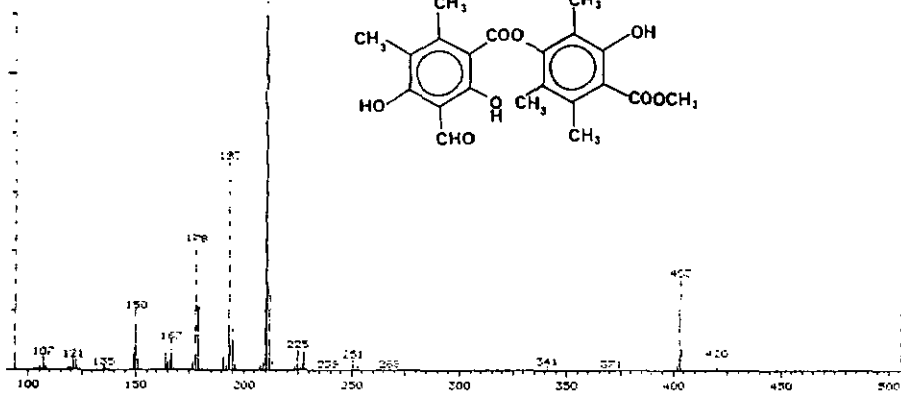
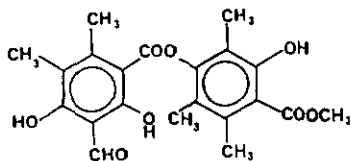
CHCl₃



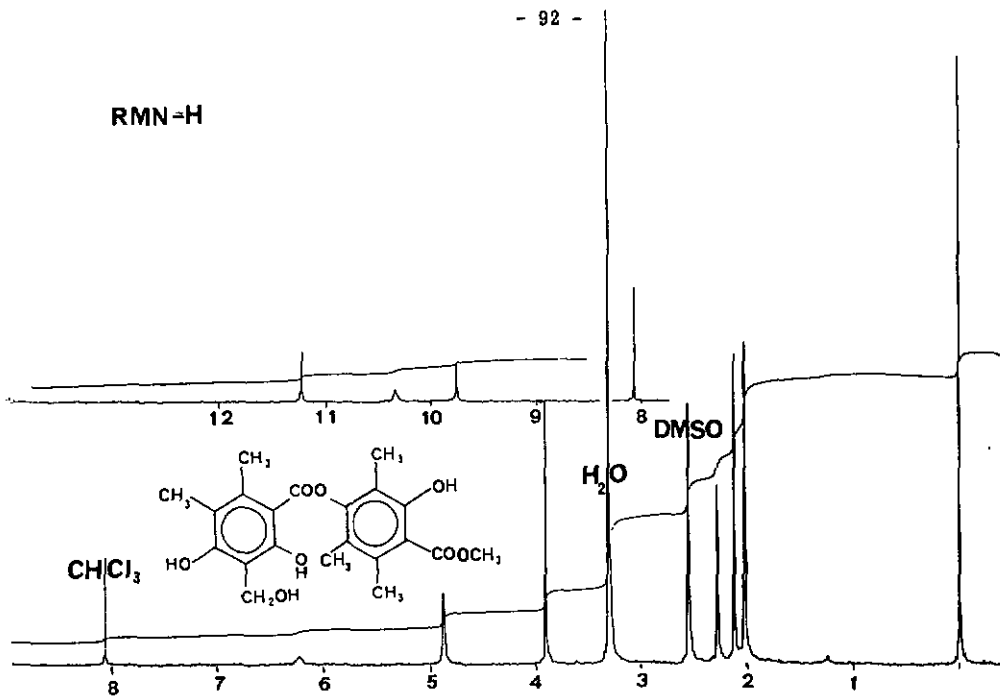
100% ACETONE RT 401129.5
BASE SPECTRUM 211 1424326

IC-1011434-04607

SM(IC₃NH₃)



RMN-H

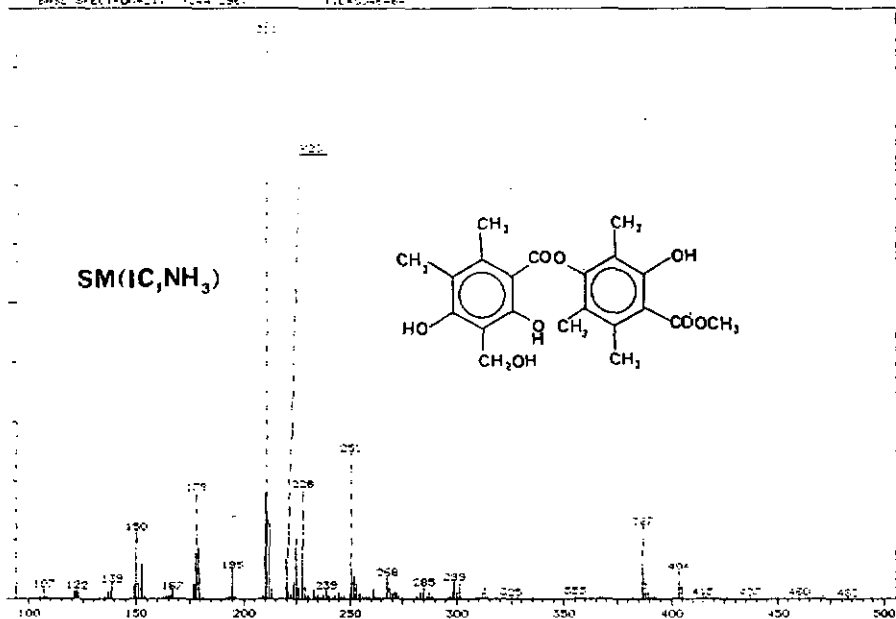


100% TMS
S-1000 SPECTROMETER
1000 MHz

PSEUDO-PYRROLIDINE E 1001

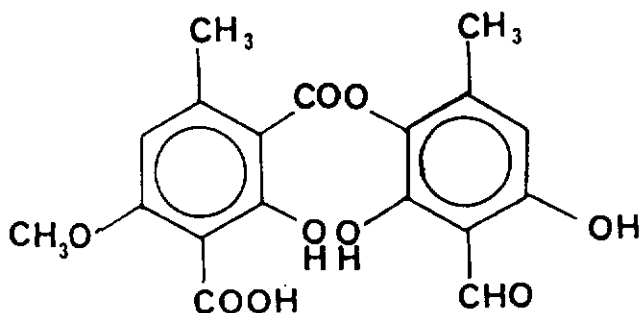
000000000000

SM(IC,NH₃)



C H A P I T R E 7

SYNTHESE DE L'ACIDE DECARBOXYTHAMNOLIQUE



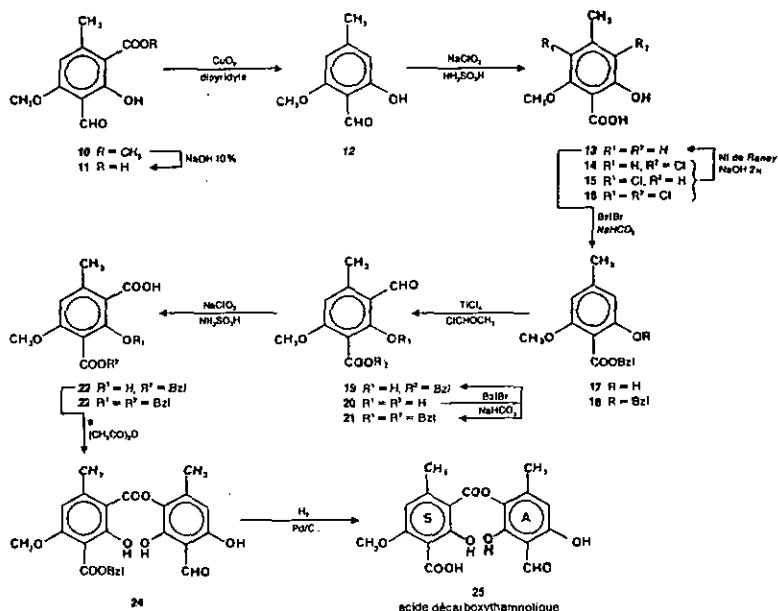
Ce chapitre a déjà fait l'objet d'une publication :
Helvetica Chimica Acta (1988), 71, 876 - 880

trifluoroacétique, des deux unités phénolique (A) et phénylcarboxylique (S), éventuellement protégées par des groupes facilement éliminables. Ainsi, l'acide décarboxythamnique (25) résulte de la condensation des unités 22 et 9.

Le composé de départ 1, préparé lors d'une précédente synthèse [3], a été oxydé (Baeyer-Villiger → 2; schéma 1). Après déméthylation sélective en *ortho* de la fonction carboxylique (→ 3), la formylation, selon la méthode de Duff modifiée, donne 4 avec un rendement de 62%. Notons que, probablement à cause de la faible activation du cycle, la réaction en présence de $TiCl_4/Cl_2CHOCH_3$, ne conduit pas à 4, mais à une *O*-formylation (→ 5). Les étapes successives (→ 6 → 7 → 8) qui conduisent au triphénol 9 sont classiques.

Le produit 10, après saponification (→ 11) et décarboxylation (→ 12) doit être oxydé en 13. Le rendement de cette réaction est variable à cause de la formation de dérivés chlorés 14-16 (l'acide sulfamique n'arrive pas à capter tout le chlore, qui peut ainsi se fixer sur le noyau aromatique). Notons cependant que, par traitement par du Ni de Raney, ces sous-produits donnent le composé désiré 13. Les réactions successives conduisent aussi à des mélanges (13 → 17 (+18) → 19 (+20)). La reprotction de 20 (→ 19/21), suivie de l'oxydation de l'aldéhyde 19, permet l'obtention de l'unité carboxylique 22 (traces de 23), nécessaire pour la condensation avec 9, afin de former le depside 24. L'élimination du dernier groupe protecteur par hydrogénélyse conduit à l'acide décar-

Schéma 2



boxythamnilique (25). Les propriétés spectroscopiques du composé obtenu sont identiques à celles décrites par *Hadong* pour la vermicularine.

Nous remercions le *Fonds National de la Recherche Scientifique* (requête 2.043-0.86) pour son soutien, MM. Dr. S. Claude et G. Tsoupras pour leur intérêt et les mesures des spectres RMN et MS, Mlle C.-L. Porret et M. J.-A. Gyger pour l'assistance technique.

Partie expérimentale

Hydroxy-3-diméthoxy-4,6-méthyl-2-benzoate de méthyle (2). A 11,9 g (50 mmol) de 1 [3] dans 150 ml de CH_2Cl_2 anh. sont ajoutés goutte à goutte (durée 1,5 h) 17,28 g (100 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque dilué dans 100 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 5 h d'agitation à temp. amb., on filtre et évapore le solvant. Le résidu est dissous dans l' Et_2O , lavé avec NaHCO_3 à 2% et une soln. sat. en NaCl respectivement jusqu'à neutralité. On sèche puis évapore l' Et_2O . Le résidu est solubilisé dans un minimum de dioxanne et versé goutte à goutte dans NaOH 2N à temp. amb. A la fin de l'hydrolyse, le mélange est lavé à l' Et_2O . La phase aq. est acidifiée avec HCl 2N et le phénol extrait à l' Et_2O , puis lavé avec NaHCO_3 2%, séché et évaporé: 9,45 g (84,4%) de 2. P.f. 108–110° (ligroïne). RMN- ^1H (CDCl_3): 2,2 (s, CH_3 -Ar); 3,79 (s, CH_3O); 3,90 (s, 2 CH_3O); 6,39 (s, H-Ar).

Dihydroxy-3,6-méthoxy-4-méthyl-2-benzoate de méthyle (3). A 9 g (40 mmol) de 2 dans 250 ml de CH_2Cl_2 anh., on additionne, sous N_2 , pendant 40 min à 0°, 20 g de BCl_3 dans 150 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 2 h d'agitation à temp. amb., le mélange est hydrolysé dans 400 g de glace, agité 20 min et extrait à l' Et_2O . La phase org. est lavée successivement avec HCl 2N et une soln. sat. en NaCl, puis séchée, filtrée et évaporée: 8 g (95%) de 3. P.f. 150° (CHCl_3 /ligoïne). RMN- ^1H (CDCl_3): 2,44 (s, CH_3 -Ar); 3,90 (s, CH_3O); 3,93 (s, CH_3O); 5,35 (s, OH); 6,37 (s, H-Ar); 11,33 (s, OH).

Formyl-3-dihydroxy-2,5-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de méthyle (4). On dissout 16 g (76 mmol) de 3 et 9,5 g (91 mmol) de hexaméthylèneétramine (HMTA) dans 250 ml de CF_3COOH à 0°. Le mélange est chauffé pendant 16 h à 95°. Le solvant est évaporé et le résidu versé dans 500 ml de H_2O . Après chauffage à 60° pendant 5 h, on extrait à l' Et_2O , puis on lave avec une soln. sat. de NaCl. La phase org. est séchée et évaporée; le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt /toluène 3:7): 10,75 g (62%). P.f. 87–88° (Et_2O /ligoïne). RMN- ^1H (CDCl_3): 2,31 (s, CH_3 -Ar); 3,95 (s, 2 CH_3O); 10,19 (s, CHO); 11,49 (s, OH). SM: 240 (69, M^+), 208 (73), 180 (86), 151 (100), 137 (63), 124 (26), 109 (43), 95 (35), 81 (25), 67 (29).

Formyl-3-diisopropoxy-2,5-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de méthyle (6). Sous N_2 , 7 g (29 mmol) de 4, 6 g de K_2CO_3 anh. et 14 g de bromure d'isopropyle sont agités dans 120 ml de DMF sec pendant 14 h à 40°. Le mélange est dilué avec de l' Et_2O , lavé avec NaOH 2N puis avec une soln. sat. en NaCl. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient 9,1 g (96%) de 6 sous forme d'huile. RMN- ^1H (CDCl_3): 1,27 (d, 2 (CH_3) CH); 2,24 (s, CH_3 -Ar); 3,89 (s, CH_3O); 3,91 (s, CH_3O); 4,26 (hept., (CH_3) $_2\text{CH}$); 4,48 (hept., (CH_3) $_2\text{CH}$).

Acide formyl-3-diisopropoxy-2,5-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque (7). Dans 200 ml d'une soln. de NaOH à 10%, 6,5 g (20 mmol) de 6 est mis en suspension. On chauffe à 60°, puis on ajoute du DMSO jusqu'à dissolution du produit. Le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant 7 h. Par la méthode classique, on obtient un produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / Et_2O / CHCl_3 /ligoïne 6:1:1:2): 3,72 g (60%). P.f. 152–153°. RMN- ^1H (CDCl_3): 1,28 (d, 2 (CH_3) $_2\text{CH}$); 2,37 (s, CH_3 -Ar); 4,37 (hept., (CH_3) $_2\text{CH}$); 4,48 (hept., (CH_3) $_2\text{CH}$); 10,35 (s, CHO).

Diisopropoxy-3,6-méthoxy-2-méthyl-4-benzaldéhyde (8). Un mélange de 3 g (9,6 mmol) de 7, 300 mg de 2,2'-bipyridyle et 100 mg de Cu_2O est chauffé à reflux et sous N_2 dans 30 ml de diglyme (7 h). Après dissolution dans l' Et_2O et lavage de la phase org. avec une soln. de NaOH 2N, on sèche, filtre et évapore le solvant. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (ligoïne/ Et_2O / CH_3COOH 94:5:1): 2,2 g (86%) d'huile. RMN- ^1H (CDCl_3): 1,26 (d, (CH_3) $_2\text{CH}$); 1,34 (d, (CH_3) $_2\text{CH}$); 2,28 (s, CH_3 -Ar); 3,85 (s, CH_3O); 4,41, 4,63 (2m, 2 (CH_3) $_2\text{CH}$); 6,56 (s, H-Ar); 10,39 (s, CHO).

Trihydroxy-2,3,6-méthyl-4-benzaldéhyde (9). On ajoute sous N_2 , à -20°, goutte à goutte, 3 g de BBr $_3$ dans 20 ml de CH_2Cl_2 sec à une soln. de 1 g (4,4 mmol) de 8 dans 20 ml de CH_2Cl_2 anh. L'agitation est maintenue pendant 2 h à temp. amb. et le produit est hydrolysé dans la glace, extrait à l' AcOEt , lavé avec un minimum de soln. sat. de NaCl et séché (MgSO_4). Après évaporation, le résidu est chromatographié sur gel de silice (ligoïne/ AcOEt / CHCl_3 / Et_2O 40:40:10:10): 100 mg (13,5%). P.f. 182–183° ([η]: 185°). RMN- ^1H ((D_2O) acétone): 2,2 (s, CH_3 -Ar); 2,93 (s, OH); 6,24 (s, 1 H); 10,26 (s, CHO). SM: 168 (100, M^+), 150 (3), 138 (9), 122 (17), 110 (4), 93 (8), 68 (13), 65 (14), 55 (6), 53 (13), 39 (10).

Formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de méthyle (10). A 15 g (76 mmol) d'hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de méthyle dilué dans 350 ml de CH_2Cl_2 sec, on ajoute sous N_2 20 g (174 mmol) de $\text{Cl}_3\text{CHOCCH}_3$, puis on verse à -70° et goutte à goutte 15 g de TiCl_4 dans 100 ml de CH_2Cl_2 sec (durée 1 h). Après 3 h d'agitation à temp. amb., on ajoute 3 g supplémentaires de TiCl_4 dans 20 ml de CH_2Cl_2 sec et agit encore 2,5 h. Le mélange est hydrolysé dans la glace pendant 25 min, extrait à l' Et_2O et lavé avec HCl 2N et une soln. sat. en NaCl . La soln. est séchée et évaporée et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt /ligroïne/ Et_3N 69:39:2): 12,38 g (73%) de 10. P.f. 89° (CHCl_3 /hexane). RMN- ^1H (CDCl_3): 2,37 (s, CH_3 -Ar); 3,93 (s, 2 CH_2O); 6,24 (s, H-Ar); 10,25 (s, CHO); 12,53 (s, OH).

Acide formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque (11). On chauffe à reflux pendant 2 h 6,7 g (30 mmol) de 10 dans 200 ml d'une soln. de KOH à 15%. Après acidification, le mélange est filtré, lavé avec 100 ml de HCl 2N puis séché dans une étuve à vide: 5,95 g (94%) de 11. P.f. 196° ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; [6]: 197°). RMN- ^1H ($(\text{D}_2\text{O})\text{DMSO}$): 2,30 (s, CH_3 -Ar); 3,91 (s, CH_2O); 6,59 (s, H-Ar); 10,24 (s, CHO).

Hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzaldéhyde (12). Sous N_2 , 9 g (43 mmol) de 11, 1,3 g de 2,2'-bipyridyle et 0,360 g de Cu_2O sont chauffés à reflux dans 120 ml de diglyme sec (5 h). Après dissolution dans l' Et_2O , on lave avec une soln. sat. de NaCl , on sèche (MgSO_4) et évapore: 6,17 g (86%). P.f. $82-83^\circ$ (toluène/ligroïne). RMN- ^1H (CDCl_3): 2,32 (s, CH_3 -Ar); 3,87 (s, CH_2O); 6,18 (s, H-Ar); 6,34 (s, H-Ar); 10,24 (s, CHO); 11,99 (s, OH).

Acide hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque (13). Goutte à goutte, 4 g de NaClO_2 techn. (80%) dans 120 ml d'eau sont additionnés à une soln. de 6 g (36 mmol) de 12 et 20,9 g (216 mmol) d'acide sulfamique techn. dans 250 ml d'eau/dioxanne 1:2. Après 2 h d'agitation à temp. amb., on ajoute 100 ml d'eau, puis on extrait à l' AcOEt . Après un lavage abondant avec une soln. sat. de NaCl , on sèche (MgSO_4) et évapore. Le résidu contient un mélange de produits dont on obtient par recristallisations successives d'abord 2,3 g (35%) de 13. P.f. $169-170^\circ$ (EtOH). RMN- ^1H (CDCl_3): 2,34 (s, CH_3 -Ar); 4,04 (s, CH_2O); 6,3 (s, H-Ar); 6,54 (s, H-Ar); 12,10 (s, OH).

La 2e fraction est l'acide chloro-3-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque (14): 2,6 g (33%). P.f. 106° . RMN- ^1H (CDCl_3): 2,39 (s, CH_3 -Ar); 4,09 (s, CH_2O); 6,81 (s, H-Ar); 11,68 (s, OH).

Les eaux-mères contiennent 15/16.

Acide chloro-3-hydroxy-6-méthoxy-2-méthyl-4-benzoïque (15): RMN- ^1H (CDCl_3): 2,45 (s, CH_3 -Ar); 4,08 (s, CH_2O); 6,42 (s, H-Ar); 12,86 (s, OH).

Acide dichloro-3,5-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque (16): RMN- ^1H (CDCl_3): 2,57 (s, CH_3 -Ar); 4,09 (s, CH_2O); 12,42 (s, OH).

Hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoate de benzyle (17). Sous N_2 , 5 g (27,5 mmol) de 13, 5 g de NaHCO_3 anh. et 4,5 g de PhCH_2Br sont agités à temp. amb. dans 50 ml de OMF sec (20 h). Selon la méthode classique, nous obtenons un mélange de 2 produits qui sont séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (ligroïne/ Et_3N 95:5). Le premier produit Hué correspond au (benzyloxy)-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoate de benzyle (18): 2,47 g (27%). P.f. $93-94^\circ$ (ligroïne). RMN- ^1H (CDCl_3): 2,31 (s, CH_3 -Ar); 3,80 (s, CH_2O); 5,06 (s, PhCH_2O); 5,36 (s, PhCH_2O); 6,40 (s, H-Ar); 6,43 (s, H-Ar); 6,30 (m, 10 H arom.).

Le second correspond au produit 17: 4,69 (62%). P.f. $53-54^\circ$ (Et_2O /ligroïne; [2]: 54°). RMN- ^1H (CDCl_3): 2,30 (s, CH_3 -Ar); 3,84 (s, CH_2O); 5,4 (s, PhCH_2O); 6,23 (s, H-Ar); 6,43 (s, H-Ar); 7,38 (m, 5 H arom.); 11,47 (s, OH).

Formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoate de benzyle (19). A partir de 4,5 g (16,5 mmol) de 17, on procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de 10. On obtient ainsi 19/20. L'acide obtenu par recristallisation du mélange dans l' Et_2O /ligroïne est l'acide formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque (20): 1,23 g (32%). P.f. $193-194^\circ$ (AcOEt /hexane). RMN- ^1H ($(\text{D}_2\text{O})\text{DMSO}$): 2,58 (s, CH_3 -Ar); 3,88 (s, CH_2O); 6,61 (s, H-Ar); 10,17 (s, CHO); 11,87 (bosse).

Les eaux-mères sont évaporées et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (toluène/dioxanne/ AcOH 180:20:5): 3,1 g (62%) de 19. P.f. 118° . RMN- ^1H (CDCl_3): 2,59 (s, CH_3 -Ar); 3,88 (s, CH_2O); 5,39 (s, PhCH_2O); 6,30 (s, H-Ar); 7,38 (m, 5 H arom.); 10,18 (s, CHO); 12,54 (s, OH).

(Benzyloxy)-2-formyl-3-méthoxy-6-méthyl-4-benzoate de benzyle (21). Par réstérification de 20, on peut augmenter le rendement en 19. On procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de 17, mais dans un rapport molaire 20/ NaHCO_3 / PhCH_2Br 1:1:1. On obtient ainsi un mélange de 2 produits qui sont séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (toluène/dioxanne/ AcOH 95:4:1). La première bande correspond à 21: 0,230 g (11%). P.f. $218-219^\circ$. RMN- ^1H (CDCl_3): 2,62 (s, CH_3 -Ar); 3,89 (s, CH_2O); 4,98 (s, PhCH_2O); 5,33 (s, PhCH_2O); 6,57 (s, H-Ar); 7,32 (m, 10 H arom.).

La deuxième bande correspond à 19: 0,878 g (53%).

Acide (benzyloxyacétyl)-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque (22). On procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de 13 avec de l'acide sulfamique pur. A partir de 3 g de 19, on obtient 2,55 g (80%) de 22. P.f. $139-141^\circ$ (AcOEt /ligroïne). RMN- ^1H (CDCl_3): 2,63 (s, CH_3 -Ar); 3,88 (s, CH_2O); 5,41 (s, PhCH_2O); 6,36 (s, H-Ar); 7,42 (m, 5 arom.).

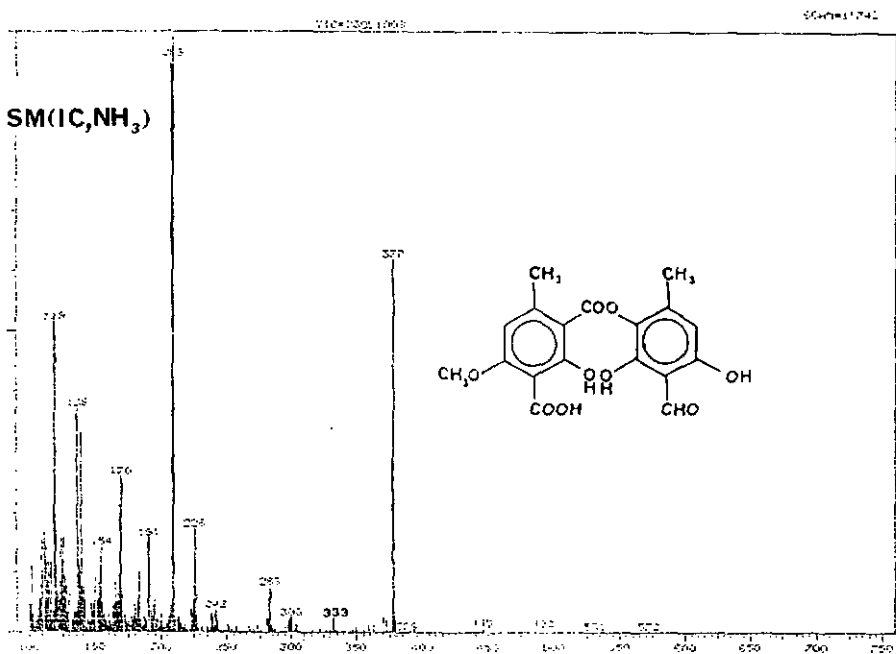
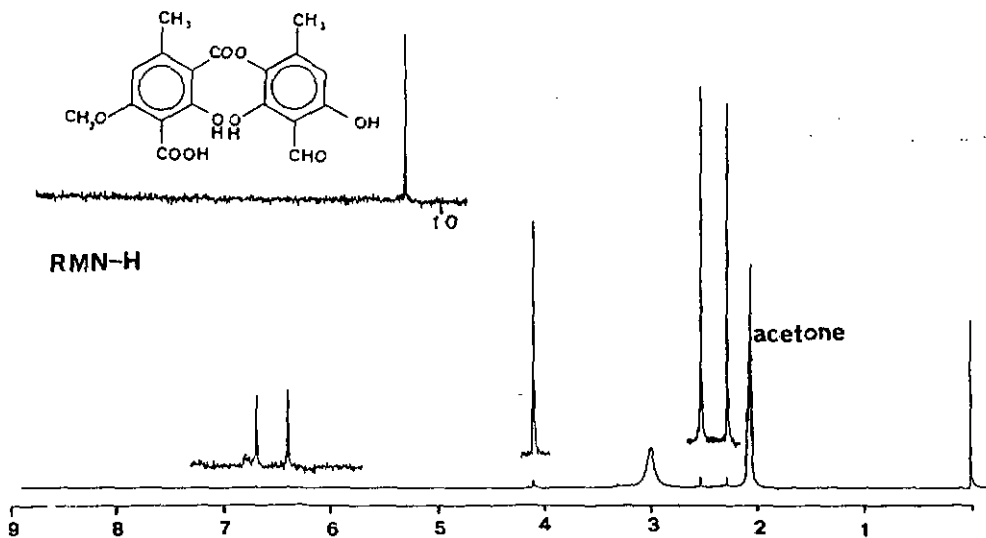
Les eaux-mères contiennent des traces d'acide (benzyloxy)-2-(benzyloxy-carbonyl)-3-méthoxy-4-méthyl-6-benzolique (23). P.f. 164°. RMN-¹H (CDCl₃): 2,53 (s, CH₃-Ar); 3,86 (s, CH₃O); 5,00 (s, PhCH₂O); 5,32 (s, PhCH₂O); 6,62 (s, H-Ar); 7,31 (m, 10 H arom.).

(Benzyloxy-carbonyl)-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de formyl-3-dihydroxy-2,4-méthyl-6-phényl (24). A 80 mg (0,57 mmol) de 9 et 200 mg (0,63 mmol) de 22, on ajoute sous N₂ 3 ml de (CF₃CO)₂O. Après 2,5 h d'agitation, le solvant est évaporé, le résidu est dissout dans l'AcOEt, puis lavé avec une soln. de NaHCO₃ à 2%. Après séchage puis évaporation, on recristallise dans CHCl₃/hexane: 43 mg (16%). P.f. 194° (Et₂O/ligroïne). RMN-¹H: 2,23 (s, CH₃-Ar); 2,49 (s, CH₃-Ar); 3,92 (s, CH₃O); 5,45 (s, PhCH₂O); 12,01 (s, OH). SM: 298 (24), 191 (37), 168 (28), 164 (100), 149 (24), 135 (27), 91 (75).

Acide [(formyl-3-dihydroxy-2,4-méthyl-6-phényloxy)carbonyl]-3-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque (= acide decarboxy-thamnolique; 25). Pendant 2 h, 35 mg (0,075 mmol) de 24 et 30 mg de Pd/C à 10% dans 3 ml d'AcOEt sont agités dans un micro-hydrogénéateur. Après filtration du catalyseur et élimination du solvant, on obtient 27 mg (95%) de 25. P.f. 214-215° ([1]: 213°). RMN-¹H (D₂Jacétone): 2,28 (s, CH₃-Ar); 2,52 (s, CH₃-Ar); 4,10 (s, CH₃O); 6,40 (s, H-Ar); 6,69 (s, H-Ar); 10,30 (s, CHO). RMN-¹H (C₅D₅N): 2,44 (s, CH₃-Ar); 2,64 (s, CH₃-Ar); 3,85 (s, CH₃O); 6,42 (s, H-Ar); 6,52 (s, H-Ar); 10,65 (s, CHO). SM: 299 (71), 272 (4), 209 (9), 191 (73), 168 (14), 139 (8), 122 (10), 108 (6), 91 (100).

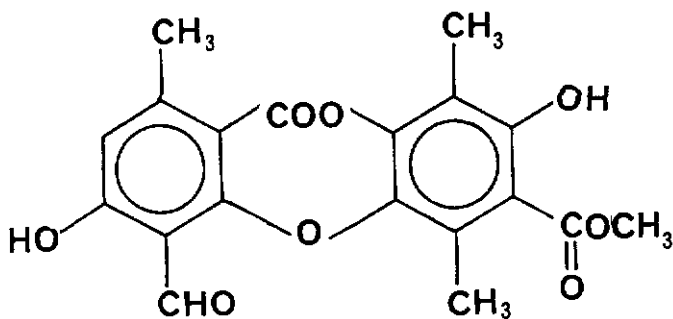
BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Handong, S. Xiaoyu, L. Zhongwei, *Acta Bot. Yunnanica* 1985, 7, 109.
- [2] J. A. Elix, S. Norfolk, *Aust. J. Chem.* 1975, 28, 2035.
- [3] C. Pulgarin, J. Gunzinger, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 1948.
- [4] J. Gunzinger, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 1936.
- [5] Y. Asahina, S. Shibata, 'Chemistry of Lichen Substances', A. Asher and Co., Amsterdam, 1971.
- [6] J. A. Elix, S. Norfolk, *Aust. J. Chem.* 1975, 28, 1113.



C H A P I T R E 8

SYNTHÈSE DU VIRENSATE DE METHYLE



Ce travail a déjà fait l'objet d'une publication :
Helvetica Chimica Acta (1989), 72, 1061 - 1065

117. Synthèse du virensate de méthyle

par César Pulgarin et Raffaele Tabacchi*

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH 2000 Neuchâtel

(1.11.89)

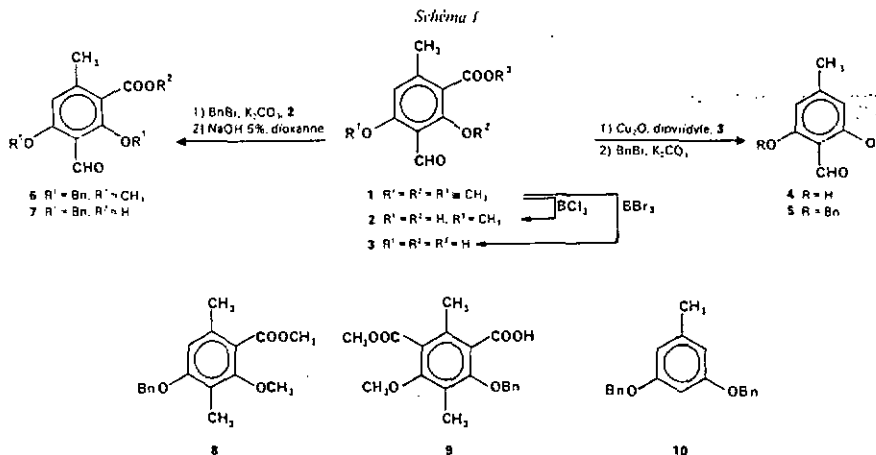
Synthesis of Methyl Virensate

The synthesis of methyl virensate (= methyl 4-formyl-3,8-dihydroxy-1,6,9-trimethyl-11-oxo-11*H*-dibenzo[*h,e*][1,4]dioxepin-7-carboxylate; **18**) by the condensation of the substituted β -orcinol and orcinol units **9** and **10** followed by formylation and demethylation of the depsidone **13** is described.

Introduction. – Parmi les depsidones dérivés du β -orcinol, composés naturels présents dans les lichens dont la structure de base est celle du cycle 11*H*-dibenzo[*h,e*]-dioxépine[1,4]one-11, le cycle S (*schéma 2*) porte parfois le groupe méthyle sous sa forme oxydée d'aldéhyde. Du point de vue biosynthétique, on peut admettre la théorie de *Sala et Sargent* [1] qui explique leur formation par un couplage oxydatif d'une benzophénone substituée conduisant à une grisadiénedione laquelle est ensuite convertie thermiquement en depsidone, ou bien, par la théorie plus récente d'*Elix et al.* [2] qui postulent un réarrangement de *Smiles*. Aucune de ces théories n'explique cependant à quel stade la formylation ou l'oxydation du groupe méthyle de l'acide β -orcinol-carboxylique a lieu.

Un certain nombre de synthèses biomimétiques basées sur ces hypothèses ont été effectuées par ces mêmes auteurs ainsi que par nous-mêmes [3], la formylation ou l'oxydation du groupe méthyle de l'acide β -orcinolcarboxylique intervenant toujours après formation de la depsidone. L'acide virensique (**22**) a ainsi été obtenu par *Sala et Sargent* [4] par photobromation du diméthoxy-3,8-tetraméthyl-1,4,6,9-oxo-11-11*H*-dibenzo[*h,e*]dioxépine[1,4]carboxylate-7 de méthyle. Dans ce travail, nous décrivons la synthèse du virensate de méthyle (**18**) par une formylation directe de la depsidone **13**, suivie d'une déméthylation au moyen du BCl_3 . Contrairement à la littérature [4], le traitement de **18** par LiI dans HMPA n'a pas conduit à l'obtention de l'acide **22** avec le même rendement.

Résultats et discussion. – Notre première idée était de former une benzophénone par couplage des cycles aromatiques déjà porteurs de l'aldéhyde. A cet effet, nous avons préparé les cycles monoaryliques fonctionnalisés (*schéma 1*) en position 3 à partir d'orsellinate ou d'everninate de méthyle qui a été formylé (\rightarrow **1**) [5]. La déméthylation partielle par BCl_3 (\rightarrow **2**), ou totale par BBr_3 (\rightarrow **3**), est suivie d'une décarboxylation (\rightarrow **4**) puis de la protection des groupes phénoliques par PhCH_2Br (\rightarrow **5**). Notons qu'une déméthylation partielle de **1** par BCl_3 donne **2** de manière plus simple que par formylation de l'orsellinate de méthyle selon la méthode de *Gattermann* [6]. Les étapes suivantes sont classiques (\rightarrow **6**,



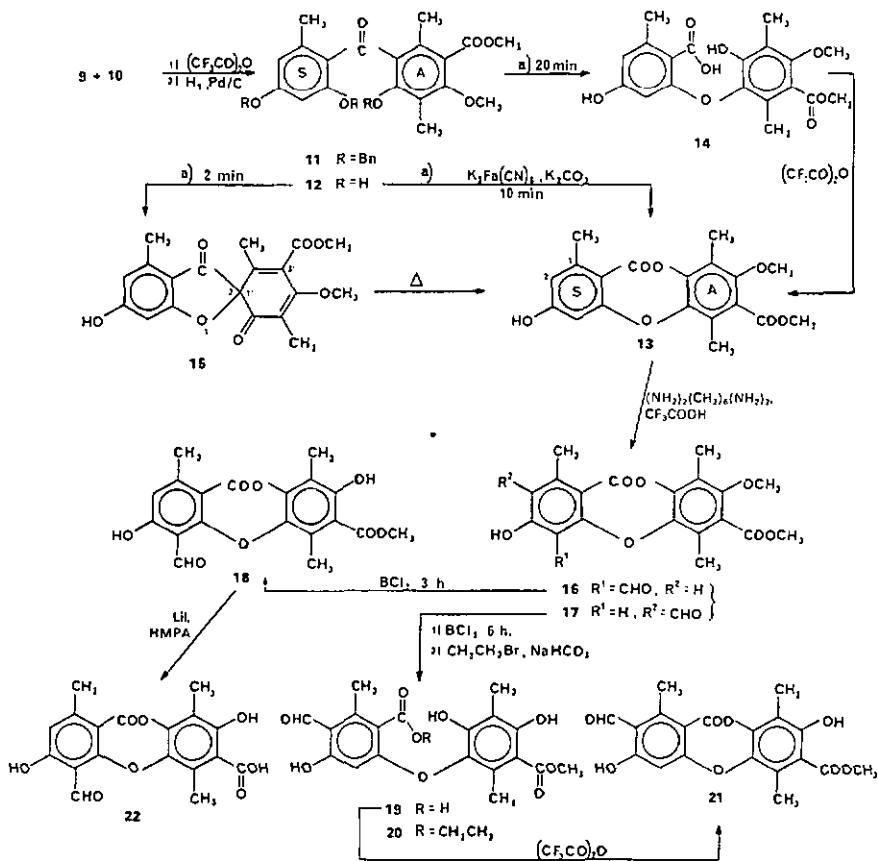
7). Les produits 8 et 9 ont été préparés selon la méthode de *Sala et Sargent* [4], et 10 a été obtenu par dibenzoylation de l'orcinol selon la méthode utilisée pour la préparation de 5.

La réaction de *Friedel-Crafts* en présence d'anhydride trifluoroacétique entre les unités 7 et 8, ainsi que 5 et 9, ne conduit pas à la benzophénone attendue, probablement à cause de la désactivation des sites nucléophiles. Par contre, la benzophénone 11 (*schéma 2*) est obtenue dans les mêmes conditions à partir des unités 9 et 10 avec un rendement de 73%. Après débenzylation de 11, le couplage oxydatif de 12, en solution aqueuse de K_2CO_3 , et en présence de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, conduit à trois produits différents en fonction du temps de réaction: après 2 min, on obtient la grisadiendione 15, une durée de 10 min permet la formation de la depsidone 13 et, après 20 min, l'ester intercyclique de 13 est rompu et l'on obtient l'acide 14. Ce produit est estérifié pour reformer 13 selon la méthode utilisée pour synthétiser 21 (voir ci-dessous). Le chauffage de 15 à son point de fusion conduit aussi à 13.

La formylation de 13, au moyen de l'hexaméthylènetétramine par la méthode de *Duff* modifiée [7], qui utilise l'acide trifluoroacétique comme solvant, conduit à un mélange de 16 et 17. La déméthylation de 16, par réaction pendant 3 h avec BCl_3 , donne majoritairement le virensate de méthyle (18) avec un rendement de 53%. La même opération a été tentée sur 17 dans le but d'améliorer le rendement de ce type de réaction, mais un temps d'agitation de 6 h produit l'ouverture de l'ester et conduit à l'acide 19 dont nous formons l'ester éthylique 20. A partir de 19, on obtient 21 au moyen de l'anhydride trifluoroacétique. Le virensate de méthyle (18) a été traité avec le LiI dans l'hexaméthylphosphortriamide (HMPA) afin d'obtenir l'acide virensique (22). Dans les nombreux essais réalisés, la présence de 22 a été établie. Bien que le rendement soit très faible, les spectres RMN- ^1H et de masse du produit obtenu sont identiques à ceux décrits dans la littérature [4].

Nous remercions le Fonds national de la recherche scientifique (requête N° 2.043-0.86) pour son soutien, MM. Dr. S. Claude et G. Tsoupras pour leur intérêt et les mesures des spectres RMN et SM, Mlle C.-L. Porret et M. J.-A. Gyger pour l'assistance technique.

Schéma 2



Partie expérimentale

Formyl-3-dihydroxy-2,4-méthyl-6-benzote de méthyle (2). a) A 18,2 g (100 mmol) d'orsellinate de méthyle et 35 g de Zn(CN)₂ dans 300 ml d'Et₂O anh. sont additionnés goutte à goutte, sous N₂, à 0°. 40,5 g d'AlCl₃ dans 200 ml d'Et₂O sec. Le mélange est saturé avec du HCl gazeux sec et laissé 18 h à temp. amb. sous N₂. La couche huileuse décanitée est séparée de la phase étherée et hydrolysée dans l'eau, le produit précipité est filtré et recristallisé dans EtOH/H₂O: 14,72 g (70%). P. f. 146° ([6]: 146°). RMN-¹H (CDCl₃): 2,53 (s. CH₃-C(6)); 3,96 (s. CH₃O); 6,30 (s. H arom.); 10,34 (s. CHO); 12,41 (s. OH); 12,88 (s. OH).

b) A 9 g (40,3 mmol) de 1 [5] dans 250 ml de CH₂Cl₂ anh., on additionne, sous N₂, pendant 30 min à 0°, 15 g de BCl₃ dans 100 ml de CH₂Cl₂ sec. Après 3,5 h d'agitation à temp. amb., le mélange est hydrolysé dans 300 g de glace, agité 10 min et extrait à l'Et₂O. La phase org. est lavée successivement avec HCl 2N et une soln. sat. en NaCl, puis séchée, filtrée et évaporée: 7,2 g (86%) de 2.

Acide formyl-3-dihydroxy-2,4-méthyl-6-benzoïque (3). Sous N_2 , 23,5 g de BBr_3 dans 200 ml de CH_2Cl_2 sec sont ajoutés goutte à goutte à une soln. de 8,96 g (40 mmol) de 2 dans 150 ml de CH_2Cl_2 anh. ($\sim 70^\circ$). L'agitation est continuée pendant 27 h à temp. amb. On hydrolyse dans 200 g de glace contenant 5 ml de HCl conc. pendant 30 min. Le produit 3 est extrait selon la méthode classique: 7,44 g (96%). P. f. 172° ([8]: $172-173^\circ$). RMN- 1H ($CDCl_3$): 2,6 (s, $CH_3-C(6)$); 6,36 (s, H arom.); 10,35 (s, CHO); 2,55 (large).

Dihydroxy-2,6-méthyl-4-benzaldéhyde (4). Un mélange de 4,5 g (23 mmol) de 3, 700 mg de 2,2'-bipyridyle et 250 mg de Cu_2O est chauffé à reflux, sous N_2 , dans 100 ml de diglyme (9 h). Après dissolution dans Et_2O et lavage de la phase org. avec une soln. de HCl 2N, on sèche, filtre et évapore le solvant. Le résidu est recristallisé dans $MeOH/H_2O$: 2,87 g (81%). P. f. 124° ([19]: $123-124^\circ$). RMN- 1H ($CDCl_3$): 2,27 (s, $CH_3-C(4)$); 6,21 (s, 2 H arom.); 10,28 (s, CHO).

Bis(benzoyloxy)-2,6-méthyl-4-benzaldéhyde (5). A 2,8 g (18,4 mmol) de 4 et 20 g de K_2CO_3 anh. refroidis à 0° , on ajoute, sous N_2 , 70 ml de DMF anh., puis 10 g de $PhCH_2Br$. La suspension est chauffée 10 h à 50° , diluée dans 200 ml d' Et_2O , filtrée, lavée avec $NaOH$ 2N, séchée et évaporée. Le résidu est recristallisé dans Et_2O /ligroïne: 3,8 g (60%). P. f. 117° . RMN- 1H ($CDCl_3$): 2,30 (s, $CH_3-C(4)$); 5,13 (s, 2 $PhCH_2O$); 6,46 (s, 2 H arom.); 7,40 (m, 10 H arom.); 11,00 (s, CHO).

Bis(benzoyloxy)-2,4-formyl-3-méthyl-6-benzoate de méthyle (6). Selon la méthode employée pour la synthèse de 5, mais à 80° (14 h), 12,6 g (60 mmol) de 2 donnent 16,4 g (69%) de 6. RMN- 1H ($CDCl_3$): 2,33 (s, $CH_3-C(6)$); 3,76 (s, CH_3O); 5,05 (s, $PhCH_2O$); 5,20 (s, $PhCH_2O$); 6,72 (s, H arom.); 7,42 (m, 10 H arom.); 10,48 (s, CHO).

Acide bis(benzoyloxy)-2,4-formyl-3-méthyl-6-benzoïque (7). Pendant 18 h, 22 g (30,6 mmol) de 6 sont chauffés à 90° dans une soln. de 150 ml de dioxanne et 150 ml de KOH aq. à 5%. Après refroidissement, on acidifie avec 200 ml de HCl 2N et on extrait à l'AcOEt. Après lavage, séchage, évaporation et recristallisation ($CHCl_3$ /hexane), on obtient 6,9 g (81%) de 7. P. f. 163° . RMN- 1H ((D_6) éthanol): 2,51 (s, $CH_3-C(6)$); 5,08 (s, $PhCH_2O$); 5,22 (s, $PhCH_2O$); 6,75 (s, H arom.); 7,39 (m, 10 H arom.); 10,48 (s, CHO).

Benzoyloxy-4-[bis(benzoyloxy)-2,4'-méthyl-6-benzoyl]-3-méthoxy-6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (11). Sous N_2 , 20 ml de $(CF_3CO)_2O$ dans 30 ml de CH_2Cl_2 sont additionnés lentement à 7,6 g (22 mmol) de 9 dans 50 ml de CH_2Cl_2 sec. On laisse revenir à temp. amb., et on ajoute goutte à goutte 5,8 g (19 mmol) de 10 dans 50 ml de CH_2Cl_2 anh. La soln. est agitée pendant 4 h diluée avec l' Et_2O et lavée successivement avec H_2O , NH_4OH dil. (récupération de l'excès de 9) et H_2O sat. en NaCl. Après évaporation et recristallisation dans $CHCl_3/CH_3OH$, on obtient 8,75 g (73%). P. f. $93-94^\circ$ (Et_2O). RMN- 1H ($CDCl_3$): 2,03 (s, CH_3-Ar); 2,07 (s, CH_3-Ar); 2,29 (s, CH_3-Ar); 3,75 (s, CH_3O); 3,87 (s, CH_3O); 4,78 (s, 2 $PhCH_2O$); 6,34 (s, H arom.); 6,39 (s, H arom.); 6,95-7,40 (2m, 15 H arom.).

Hydroxy-3-(dihydroxy-2',4'-méthyl-6'-benzoyl)-3-méthoxy-6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (12). A 8,7 g (13,8 mmol) de 11 dilués dans 200 ml d'AcOEt, on ajoute 2 g de Pd/C 10% en suspension dans 30 ml d'AcOEt et 2 gouttes d'HCl conc. La soln. est agitée dans un hydrogénéateur jusqu'à la fin de l'adsorption d' H_2 , filtrée (millipore) et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie 'flash' sur gel de silice (Et_2O /ligroïne/AcOH 60:40:1), puis recristallisé dans Et_2O /hexane: 4,32 g (87%). P. f. $137-138^\circ$. RMN- 1H ($CDCl_3$): 1,8 (s, CH_3-Ar); 1,91 (s, CH_3-Ar); 2,17 (s, CH_3-Ar); 3,80 (s, CH_3O); 3,9 (s, CH_3O); 6,15 (s, H arom.); 6,27 (s, H arom.).

Hydroxy-3-méthoxy-8-triméthyl-1,6,9-oxo-11-11 H-dibenzof[b,e]dioxépépine[1,4]carboxylate-7 de méthyle (13). Une soln. de 1 g de $K_3[Fe(CN)_6]$ dans 450 ml de H_2O est additionnée en une fois à une soln. de 3,6 g (10 mmol) de 12 et 26 g de K_2CO_3 dans 800 ml d' H_2O . Après 10 min d'agitation, on acidifie avec du HCl dil., extrait à l' Et_2O , lave avec H_2O sat. en NaCl, sèche et évapore. Le produit est cristallisé dans $CHCl_3$ /ligroïne: 2,68 g (75%). P. f. $204-205^\circ$. RMN- 1H ($CDCl_3$): 2,26 (s, CH_3-Ar); 2,32 (s, CH_3-Ar); 2,44 (s, CH_3-Ar); 3,74 (s, CH_3O); 3,93 (s, CH_3O); 6,56 (s, 2 H arom.). SM: 358 (84, M^+ - CO_2), 343 (37, M^+ - Me), 330 (M^+ - MeO), 298 (51, M^+ - COOMe), 283 (85), 255 (38).

Si l'agitation est prolongée à 20 min, le produit majoritaire est l'acide [hydroxy-2'-méthoxy-4'-(méthoxycarboxyl)-3'-diméthyl-3',6'-phenoxy]-2-hydroxy-4-méthyl-6-benzoïque (14). P. f. 155° (AcOEt/ligroïne). RMN- 1H ($CDCl_3$ /(D_6)DMSO): 2,13 (s, CH_3-Ar); 2,39 (s, CH_3-Ar); 3,75 (s, CH_3O); 3,89 (s, CH_3O); 5,98 (s, H arom.); 6,39 (s, H arom.). SM: 332 (40, M^+ - CO_2), 311 (20), 285 (13,5), 271 (6), 257 (7), 225 (5), 193 (8), 179 (5), 107 (19).

Hydroxy-6-méthoxy-4'-triméthyl-2',4',5'-diexo-3',6'-spiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-cyclohexadiène-2',4']-carboxylate-3' de méthyle (15). On procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de 13, à partir de 500 mg de 12, mais en ramenant le temps de réaction à 2 min: 400 mg (80%). P. f. $155-156^\circ$ (AcOEt). RMN- 1H ($CDCl_3$): 1,77 (s, CH_3); 1,92 (s, CH_3); 2,40 (s, CH_3-Ar); 3,87 (s, CH_3O); 4,05 (s, CH_3O); 6,28 (s, H arom.); 6,52 (s, H arom.).

Formylane de 13. Une soln. de 2,4 g (6,7 mmol) de 13 et 1,041 g (7,37 mmol) de hexaméthylène tétramine dans 150 ml de CF_3COOH est chauffée à reflux pendant 24 h, puis hydrolysée dans H_2O (5 h, 60°). La soln. est extraite avec Et_2O , lavée avec H_2O sat. en NaCl, séchée, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par CC sur gel de silice ($Et_2O/CHCl_3$ /ligroïne 15:40:45). Le premier produit élué est le formyl-4-hydroxy-3-méthoxy-8-triméthyl-1,6,9-

o-*oxo*-11-11*H*-*dibenzof*[*b,e*]dioxépinnel[1,4]carboxylate-7 de méthyle (17): 325 mg (12.5%). P.f. 153-154°. RMN-¹H (CDCl₃): 2.36 (s, 2 CH₃-Ar); 2.53 (s, CH₃-Ar); 3.76 (s, CH₃O); 3.92 (s, CH₃O); 6.71 (s, H arom.); 10.68 (s, CHO); 12.17 (s, OH). SM: 386 (72, M⁺), 371 (40), 358 (73), 343 (38), 327 (39), 326 (34), 311 (100), 299 (25), 283 (40), 271 (29), 245 (20), 207 (18), 180 (41), 167 (13).

Le deuxième bande correspond au formyl-2-hydroxy-3-méthoxy-8-triméthyl-1,6,9-*oxo*-11-11*H*-*dibenzof*[*b,e*]dioxépinnel[1,4]carboxylate-7 de méthyle (16): 373 mg (14.4%). P.f. 154-155°. RMN-¹H (CDCl₃): 2.27 (s, CH₃-Ar); 2.36 (s, CH₃-Ar); 2.76 (s, CH₃-Ar); 3.75 (s, CH₃O); 3.92 (s, CH₃O); 6.71 (s, H arom.); 10.34 (s, CHO); 12.63 (s, OH). SM: 386 (100, M⁺), 371 (29), 358 (74), 343 (39), 327 (46), 326 (56), 311 (100), 299 (27), 283 (51), 271 (24), 245 (22), 227 (12).

Formyl-4-dihydroxy-3,8-triméthyl-1,6,9-*oxo*-11-11*H*-*dibenzof*[*b,e*]dioxépinnel[1,4]carboxylate-7 de méthyle (= éviensate de méthyle; 18). Sous N₂, 500 mg de BCl₃ dans 15 ml de CH₂Cl₂ anh. sont ajoutés goutte à goutte à une soln. de 270 mg (0.7 mmol) de 16 dans 15 ml de CHCl₃ (à 0°). Après 3 h d'agitation à temp. amb., le mélange est versé dans 10 g de glace, agité 5 min et extrait à l'Et₂O. La phase org. est lavée avec HCl 2*N* puis une soln. sat. en NaCl, séchée, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par recristallisation dans Et₂O/hexane: 137 mg (53%). P.f. 214-215° ([10]: 214-215°). RMN-¹H (CDCl₃): 2.28 (s, CH₃-Ar); 2.53 (s, CH₃-Ar); 2.58 (s, CH₃-Ar); 3.96 (s, CH₃O); 6.7 (s, H arom.); 10.71 (s, CHO). SM: 372 (63, M⁺), 340 (34, M⁺ - MeO), 312 (81, 340 - CO), 285 (47), 272 (77), 258 (100), 245 (18), 230 (16).

Formyl-2-dihydroxy-3,8-triméthyl-1,6,9-*oxo*-11-11*H*-*dibenzof*[*b,e*]dioxépinnel[1,4]carboxylate-7 de méthyle (21). A partir de 17, selon la méthode utilisée pour la synthèse de 18, mais en prolongeant la durée de réaction à 6 h. Le résidu est purifié par CC sur gel de silice (Et₂O/CHCl₃/ligroïne 70:20:10). Le produit majoritaire est l'acide [dihydroxy-2',4'-(méthoxycarbonyl)-5'-diméthyl-3',6'-phenoxy]-6-formyl-3-hydroxy-4-méthyl-2-benzoïque (19; 35%). P.f. 226°. RMN-¹H (CDCl₃/(D₆)DMSO): 2.11 (s, CH₃-Ar); 2.35 (s, CH₃-Ar); 2.68 (s, CH₃-Ar); 3.94 (s, CH₃O); 6.01 (s, H arom.); 10.25 (s, CHO); 11.95 (s, OH); 12.58 (s, OH). SM: 390 (16, M⁺), 372 (22, M⁺ - H₂O), 346 (52, M⁺ - CO₂), 314 (100, 346 - MeOH), 299 (28), 286 (43), 271 (35), 258 (37), 243 (28).

A partir de l'acide 19 on prépare l'ester éthylique: 10 mg de 19, 50 mg de NaHCO₃ et 0.3 ml de BrCH₂CH₃ sont agités dans 5 ml de DMF anh. pendant 4 h à temp. amb. La soln. est diluée dans 50 ml d'Et₂O, puis lavée avec une soln. sat. en NaCl. Après séchage (MgSO₄) et évaporation, le résidu est purifié par CC sur minicolonne de silicagel (Et₂O/CHCl₃/ligroïne 10:30:60). Le produit majoritaire obtenu est le [dihydroxy-2',4'-(méthoxycarbonyl)-5'-diméthyl-3',6'-phenoxy]-6-formyl-3-hydroxy-4-méthyl-2-benzoate d'éthyle (20). P.f. 180° (ligroïne). RMN-¹H (CDCl₃): 1.45 (t, CH₃CH₂); 2.12 (s, CH₃-Ar); 2.37 (s, CH₃-Ar); 2.63 (s, CH₃-Ar); 3.94 (s, CH₃O); 4.51 (q, CH₂CH₂O); 6.05 (s, H arom.); 10.22 (s, CHO); 11.96 (s, OH); 12.31 (s, OH). SM: 418 (53, M⁺), 387 (5, M⁺ - MeO), 372 (52, M⁺ - EtOH), 340 (71, 372 - MeOH), 312 (100, 340 - CO), 285 (36), 272 (55), 258 (53), 245 (16).

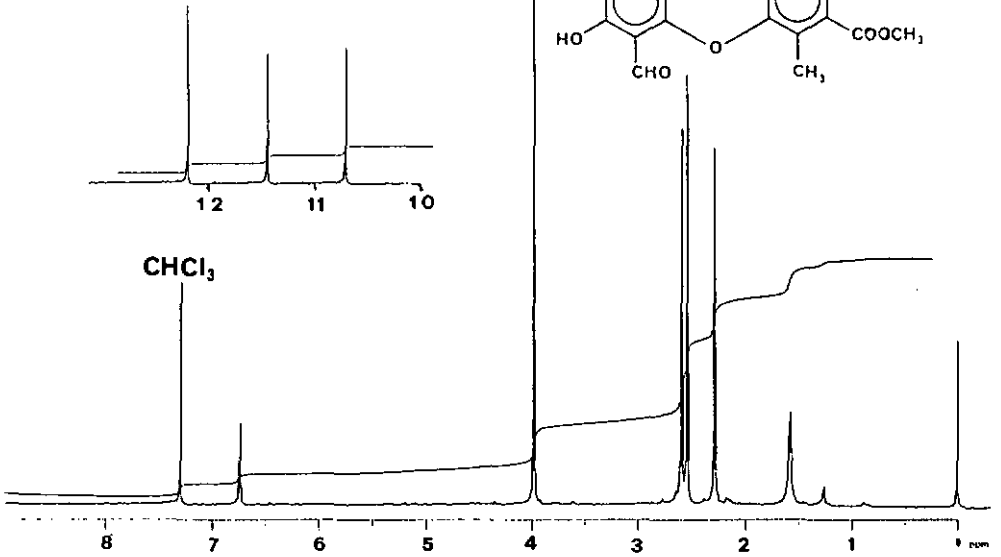
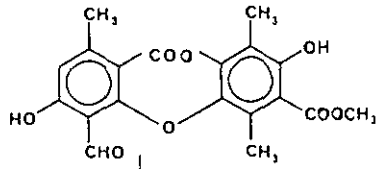
A 10 mg de 19 dans 2 ml de CH₂Cl₂ sec, on ajoute, sous N₂, 0.2 ml de (CF₃CO)₂O. On agite pendant 2 h, puis le solvant est évaporé: 7 mg de 21 brut. RMN-¹H (CDCl₃): 2.30 (s, CH₃-Ar); 2.65 (s, CH₃-Ar); 2.77 (s, CH₃-Ar); 4.00 (s, CH₃O); 6.77 (s, H arom.); 10.35 (s, CHO); 11.65 (s, OH); 12.66 (s, OH).

Acide formyl-4-dihydroxy-3,8-triméthyl-1,6,9-*oxo*-11-11*H*-*dibenzof*[*b,e*]dioxépinnel[1,4]carboxylique-7 (= acide virensique; 22). Pendant 25 h, 40 mg (0.01 mmol) de 18 et 1 g de Lil anh. sont chauffés à 100° (temp. du bain) dans 5 ml de HMPA. Le mélange est versé dans HCl dil. et extrait avec l'AcOEt. On lave avec une soln. dil. de Na₂S₂O₃, puis on sèche et évapore. Rdt. 3-4%. RMN-¹H (CDCl₃): 2.24 (s, CH₃-Ar); 2.52 (s, CH₃-Ar); 2.70 (s, CH₃-Ar); 6.70 (s, H arom.); 10.76 (s, CHO). RMN-¹H ((D₆)DMSO): 2.14 (s, CH₃-Ar); 2.44 (s, CH₃-Ar); 2.51 (s, CH₃-Ar); 6.84 (s, H arom.); 10.6 (s, CHO). SM: 359 (21), 358 (100, M⁺), 341 (15), 340 (52), 314 (17), 313 (21), 312 (87), 311 (13), 286 (9), 285 (29), 284 (23), 283 (10), 273 (10), 272 (51), 259 (14), 258 (63), 257 (25), 256 (30), 245 (25), 230 (20), 209 (10), 207 (12), 180 (14), 179 (38), 177 (26), 170 (17), 152 (11), 151 (9), 150 (9), 134 (10), 131 (9), 106 (26), 105 (21).

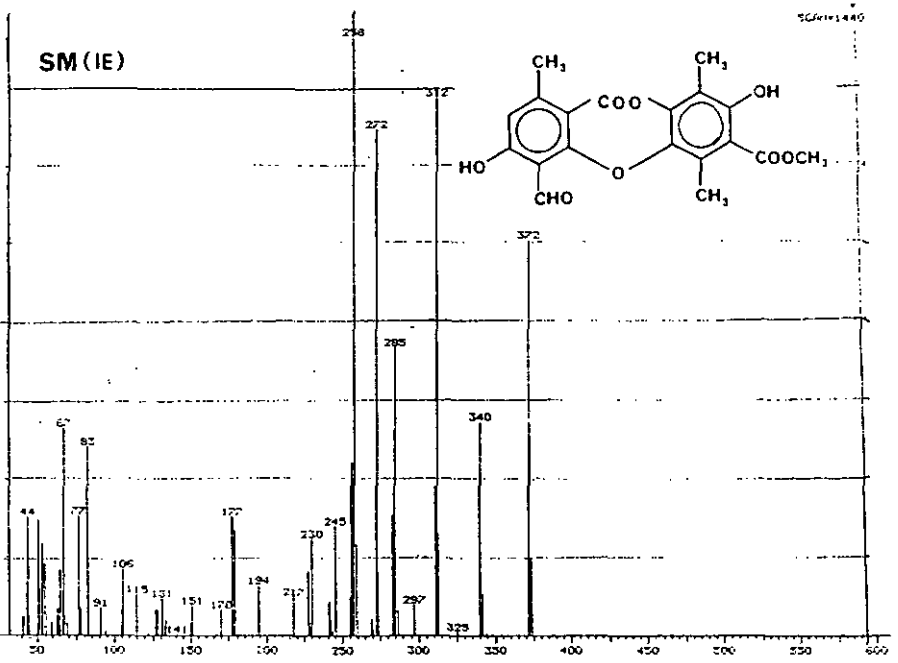
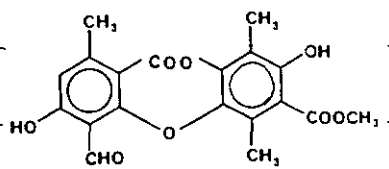
BIBLIOGRAPHIE

- [1] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1961, 855.
- [2] J. A. Elix, U. A. Jenie, J. L. Parker, *Aust. J. Chem.* 1987, 40, 1451.
- [3] C. Pulgarin, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 945; J. Gunzinger, R. Tabacchi, *ibid.* 1985, 68, 1940.
- [4] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1981, 877.
- [5] C. Pulgarin, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 876.
- [6] W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.* 1949, 3278.
- [7] W. E. Smith, *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3972.
- [8] Y. Asahina, S. Shibata, 'Chemistry of Lichen Substances', A. Asher and Co., Amsterdam, 1971, p. 96.
- [9] A. St. Pfau, *Helv. Chim. Acta* 1934, 17, 1319.
- [10] K. Aghoramurthy, K. G. Sarma, T. R. Seshadri, *Tetrahedron* 1961, 12, 173.

RMN-H



SM (IE)



C H A P I T R E 9

ESSAIS DE SYNTHÈSE
DE LA CETRARIASTRUMINE
(Depsidone Artificielle)

9. ESSAIS DE SYNTHÈSE DE LA CETRARIASTRUMINE

9-1 INTRODUCTION

Sun Handong, isole en 1985 une depsidone qu'il appelle "Cetrariastrumine" [1] et à laquelle il attribue la structure correspondant au formyl-4-bis(éthoxycarbonyl)-6,8-hydroxy-3-hydroxyméthyl-9-méthyl-1-11H-dibenzo [b,e][1,4] dioxépin-11-one (1) (schéma 1). Nous avons entrepris sa synthèse.

Notre travail se trouvait à un stade relativement avancé quand Huneck et Tabacchi [2] ont démontré que ce produit est en réalité un "artefact". Il se forme par chauffage de l'acide salizinique dans l'éthanol, et sa structure correspond à la formule 2.

Il nous paraît malgré tout utile de présenter le travail effectué car il comprend la synthèse d'intermédiaires ne dérivant pas de l'orcinol ou du β -orcinol. Par ailleurs, les essais de synthèse de cette depsidone artificielle, nous ont permis de tenter la voie biomimétique qui passe par la fermeture oxydative à sept membres d'un depside.

9-2 RESULTATS ET DISCUSSION

Le produit de départ pour la synthèse du cycle S, est l'(éthoxycarbonyl)-5-hydroxy-3-benzoate d'éthyle (3) résultant de l'esterification de l'acide hydroxy-5-isophtalique. La formylation de 3 s'est avérée difficile. Les méthodes de Gattermann modifiée [3] Vilsmeier-Haack [4] et Gassman-Amick [5] ont échoué. Par la méthode qui utilise l'éther méthyldichlorométhylque ($\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$) et le TiCl_4 on aboutit à une o-formylation (+ 5). Les o-formylations se produisent en général quand le cycle aromatique est faiblement activé [6]. Par la méthode de Duff modifiée [7], qui utilise l'hexaméthylènetétramine (HMTA) dans l'acide trifluoroacétique, la formylation se produit avec un faible rendement (23 %). (+ 4).

Schéma 1

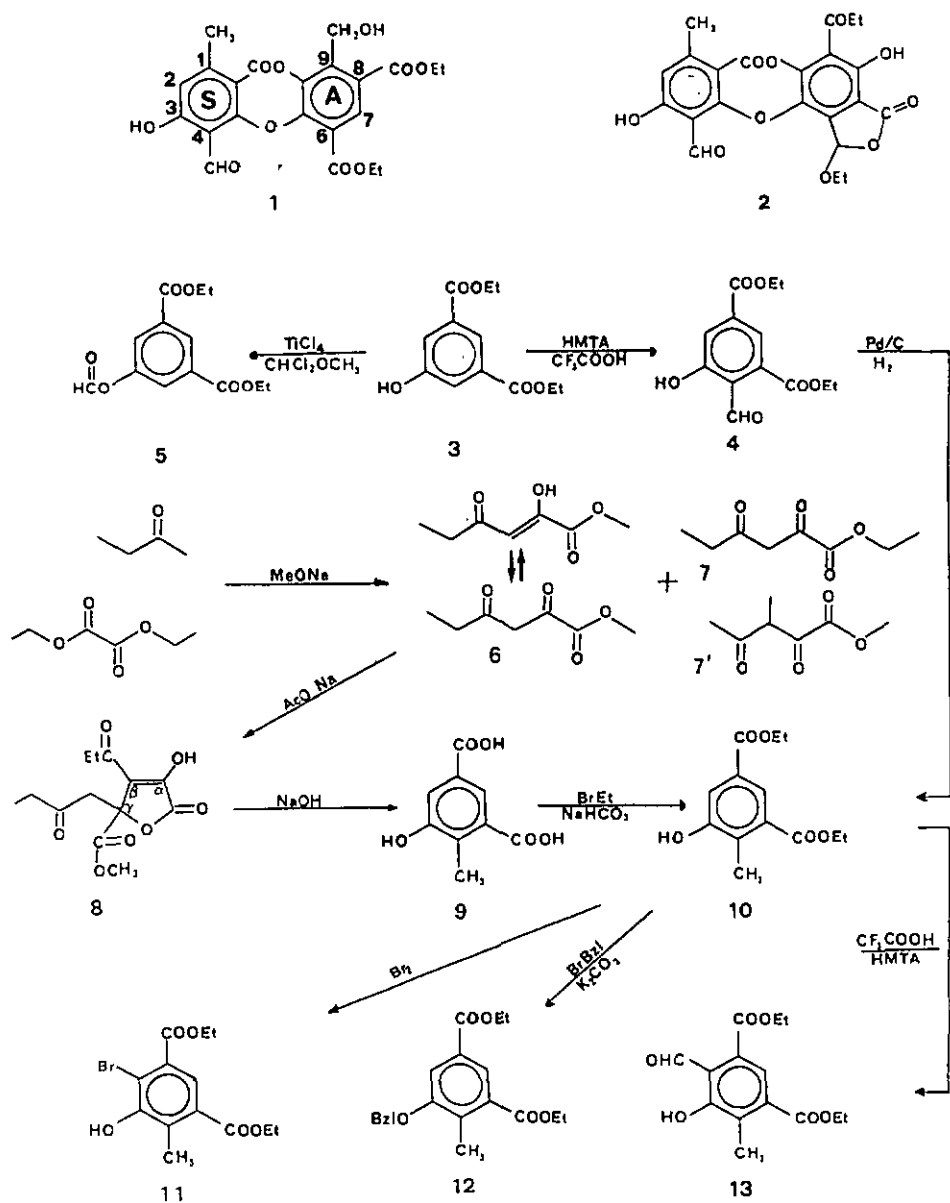
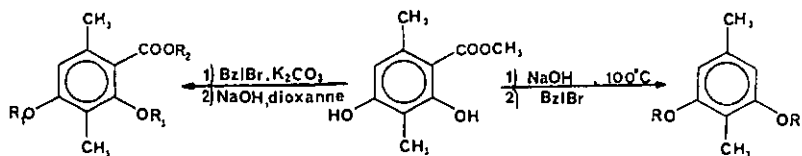
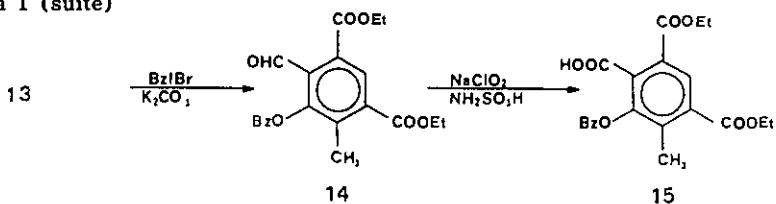


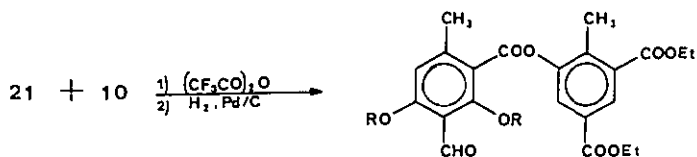
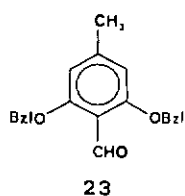
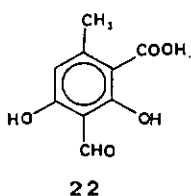
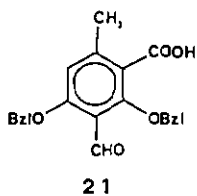
Schéma 1 (suite)



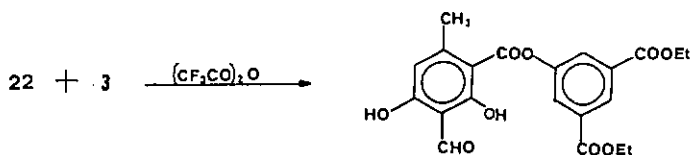
17 $R_1 = \text{Bzl}$ $R_2 = \text{CH}_3$
18 $R_1 = \text{Bzl}$ $R_2 = \text{H}$

16

19 $R = \text{H}$
20 $R = \text{Bzl}$



24 $R = \text{Bzl}$
25 $R = \text{H}$



26

L'(éthoxycarbonyl)-5-formyl-2-hydroxy-3-benzoate d'éthyle (4) est réduit par hydrogénolyse avec le Pd/C comme catalyseur (+ 10).

Le produit 10 a aussi été préparé par la méthode de lavarone et collaborateurs [8] : Une condensation de Claisen entre la butanone-2 et l'oxalate d'éthyle conduit au dioxo-2,4-hexanoate de méthyle (propionylpyruvate de méthyle) (6). Celui-ci subit une auto-addition dans l'acétate de sodium pour donner le α -hydroxy- β -propionyl- γ -(2-oxo)butyl- γ -méthoxycarbonyl butenolide (8). L'agitation à chaud de 8 dans une solution de NaOH 1M conduit à l'acide hydroxy-3-(hydroxycarbonyl)-5-méthyl-2 benzoïque (9). Ce dernier est esterifié pour obtenir 10.

Le phénol 10 est respectivement bromé (+ 11) protégé par benzyle (+ 12) et formylé (+ 13) par des méthodes classiques.

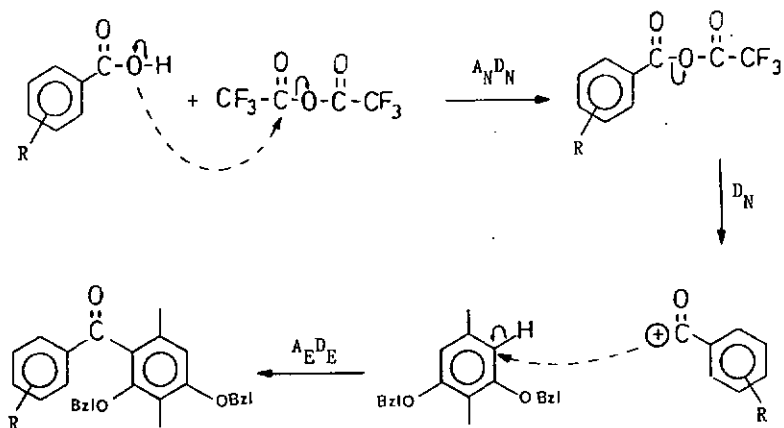
L'(éthoxycarbonyl)-5-formyl-2-hydroxy-3-méthyl-6-benzoate d'éthyle (13) est benzylé (+ 14) puis oxydé en acide 15 avec du chlorite de sodium (NaClO₂) dans un mélange eau/dioxane en présence d'un excès d'acide sulfamique.

Le β -orsellinate de méthyle (16) est benzylé (+ 17) puis saponifié dans une solution de NaOH à 80 °C pour donner l'acide 18. Le produit 16 est décarboxylé dans les mêmes conditions basiques, mais par chauffage à reflux, pour aboutir au β -orcinol (19). Ce dernier est benzylé et protégé avec le bromure de benzyle et le K₂CO₃ (+ 20).

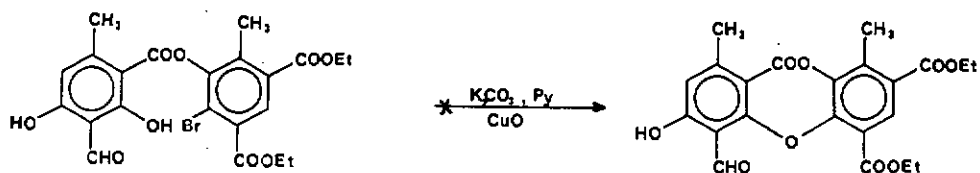
Les produits 21, 22 et 23 ont été préparés lors d'une synthèse précédente [9].

Les essais de formation d'une benzophénone (voir p.73) dans l'anhydride trifluoroacétique entre les produits suivants ont échoué : 21 + 12, 18 + 12, 15 + 23, 15 + 20. L'échec des trois premiers essais est explicable par la faible activation des cycles 12 et 23, qui rend peu probable toute attaque électrophyle du type Friedel-Crafts.

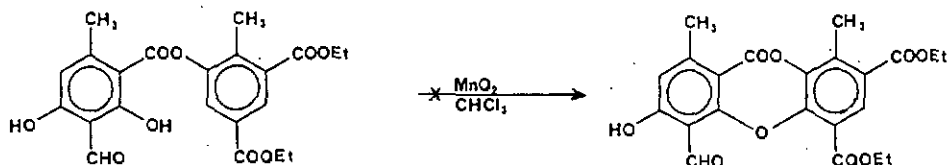
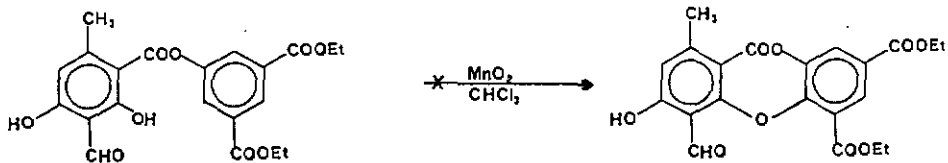
L'échec de la dernière tentative est moins compréhensible. En effet, il paraît improbable que l'effet désactivant des éthoxycarbonyles dans 15 empêche la formation des intermédiaires dans la réaction ci-dessous schématisée.



De ce fait, la voie de synthèse qui passe par le couplage oxydatif d'une benzophénone a dû être abandonnée. Il nous a été également impossible d'effectuer avec de bons rendements une estérification entre l'acide 22 et le phénol 11. Cet ester aurait pu être cyclisé par une réaction d'Ullmann [10] pour aboutir à une depsidone :



Les depsides 25 et 26 résultent des condensations entre les couples suivants : 21 + 10 suivie d'une hydrogénolyse (\rightarrow 25) et 22 + 3 (\rightarrow 26). Aucun des deux depsides n'a donné de depsidone par fermeture oxydative à 7 membres selon la méthode de Ollis et collaborateurs [11] qui se sert du MnO_2 dans le chloroforme :



PARTIE EXPERIMENTALE

(Ethoxycarbonyl)-5-hydroxy-3-benzoate d'éthyle (3)

Sous N₂, 21,8 g (200 mmol) de bromure d'éthyle dans 100 ml de DMF sec sont ajoutés goutte à goutte à une soln. de 18,2 (100 mmol) d'acide (hydroxy carbonyl)-3-hydroxy-5-benzoïque et 18 g de NaHCO₃ dans 150 ml de DMF sec. L'agitation est continuée pendant 10h. à temp. amb. puis pendant 8h. à 45°. Après dissolution dans l'Et₂O, la phase org. est lavée successivement avec NaHCO₃ 5 % et une soln. sat. en NaCl puis séchée, filtrée et évaporée: 19,37 g (81 %) de 3 P.f. 101-102° (CHCl₃/ligroïne). RMN-¹H (CDCl₃) : 1,40 (t, 2x CH₂CH₃); 4,41 (q, 2xCH₂CH₃); 7,18 (s, OH); 7,83 (s, 2xH-Ar); 8,23 (s, H-Ar).

(Ethoxycarbonyl)-5-formyl-2-hydroxy-3-benzoate d'éthyle (4)

On dissout 19 g (80 mmol) de 3 et 10 g (95 mmol) de hexaméthylénetétramine (HMTA) dans 300 ml de CF₃COOH à 0°. Le mélange est chauffé pendant 15h. à 95°. Le solvant est évaporé et le résidu versé dans 600 ml de H₂O à 60°. Le chauffage est maintenu pendant 6h. On extrait à l'Et₂O le quel est lavé avec une soln. sat. en NaCl. séché et évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (toluène/ligroïne/CH₃COOH 58:40:2) : 6,43 g (23 %) de 4. P.f. 53-54°. RMN-¹H(CDCl₃) : 1,41 (t, CH₂CH₃); 1,45 (t, CH₂CH₃); 4,40 (q, 2xCH₂CH₃); 7,80 (s, H-Ar); 8,09 (s, H-Ar), 10,70 (s, CHO).

Dioxo-2,4-hexanoate de méthyle (propionylpyruvate de méthyle) (6)

31,2 g (1,35 mol) de Na coupés en fines tranches sont ajoutés à 400 ml de MeOH absolu. On laisse revenir la soln. à temp. amb. et on ajoute goutte à goutte, sous agitation mécanique, 97,5 g (1,35 mmol) de

butanone-2 et 197 g (1,35 mmol) d'oxalate d'éthyle. L'agitation est continuée pendant 8h. Après refroidissement du mélange dans un bain de glace, on ajoute à débit rapide 300 ml de H₂SO₄ 3N et on agite encore pendant 10 min. avant de verser la soln. sat. en NaCl, séché et évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (ligroïne/CHCl₃/AcOEt 70:25:5). La première bande correspond au dioxo-2,4-hexynoate d'éthyle (propionylpyruvate d'éthyle) (7) qui est une huile dont la forme énolique est favorisée en soln. dans le CDCl₃. RMN-¹H (CDCl₃) : 1,17 (t, CH₂CH₃) 1,38 (t, CH₂CH₃); 2,53 (q, CH₂CH₃); 4,35 (q, CH₂CH₃); 6,38 (s, -CH=C); 9,40 (large, OH). La deuxième bande correspond au produit 6 (forme énolique) : 67 g (31,5 %). RMN-¹H (CDCl₃) : 1,17 (t, CH₂CH₃); 2,54 (q, CH₂CH₃); 3,87 (s, CH₃O); 6,36 (s, -CH=C); 9,37 (large, OH). Le troisième produit élué correspond au Dioxo-2,4-méthyl-3-pentanoate de méthyle (7') (forme énolique). RMN-¹H (CDCl₃) : 1,61 (s, CH₃); 1,83 (s, CH₃); 3,14 (s, CH₃O); 6,65 (large, OH). SM: 158 (13,M⁺), 143 (7), 127 (34,M⁺-MeO), 113 (100), 102 (7), 87 (11), 83 (20), 69 (6), 59 (13), 55 (18), 43 (72).

α -Hydroxy- β -propionyl- γ -(2-oxo-butyl)- γ -méthoxycarbonyl
butenolide (8)

63,2 g (0,4 mmol) de 6 sont additionnés à une soln. de CH₃COONa (28 g) dans 120 ml d'eau. Après 18h. d'agitation à temp. amb., la soln. est acidifiée avec H₂SO₄ 50 % puis extraite à l'AcOEt. La phase org. est séchée puis évaporée : 40 g (70 %) d'huile brut. RMN-¹H (CDCl₃) 1,00 (t, CH₃CH₂COCH₂); 1,11 (t, CH₃CH₂CO-); 2,46 (q, CH₃CH₂COCH₂); 2,88 (q, CH₃CH₂CO-); 3,29 et 3,65 (2d, CH₃CH₂COCH₂-); 3,75 (S, CH₃O).

Acide hydroxy-3-(hydroxycarbonyl)-5-méthyl-2-benzoïque (9)

10 g (35 mmol) de 8 brut dans 3 l de NaOH 1N sont chauffés sous agitation à 60° pendant 20h. La soln. est refroidie avec de la glace, acidifiée avec HCl conc. puis filtrée. On obtient 4,25 g (62 %) de 9. P.f. 299°(H₂O)([9] : 299-300°). RMN-¹H ((D₆) DMSO) 2,11 (s, CH₃); 7,55 (s, H-Ar); 7,80 (s, H-Ar).

(Éthoxycarbonyl)-5-hydroxy-3-méthyl-2-benzoste d'éthyle (10)

a) 5,3 g (20 mmol) de 4 et 200 mg de Pd/C à 10 % dans 100 ml d'AcOEt sont agités dans un hydrogénéateur jusqu'à la fin de l'adsorption de H₂. Après filtration du catalyseur et élimination du solvant, on obtient 4,7 g (93 %) de 10. P.f. 91-92° (Et₂O/ligroïne). RMN-¹H (CDCl₃) : 1,40 (t, CH₂CH₃); 1,41 (t, CH₂CH₃); 2,50 (s, CH₃-Ar); 4,35 (q, 2xCH₂CH₃); 5,72 (s, OH); 7,67 (s, H-Ar); 8,07 (s, H-Ar).

b) A partir de 3,95 g (20 mmol) de 9 on procéda de la même manière que pour la synthèse de 3. On obtient 4 g (79 %) de 10.

Bromo-4-(éthoxycarbonyl)-5-hydroxy-3-méthyl-2-benzoste d'éthyle (11)

A 252 mg (1 mmol) de 10 dans 5 ml de CH₃COOH, est ajouté goutte à goutte 0,58 ml (1 mmol) de Br₂ dans 2 ml de CH₃COOH. L'agitation est maintenue jusqu'à l'éclaircissement de la soln. Après dilution dans l'Et₂O, la solution est lavée avec NaHCO₃ 5 %, séchée, filtrée et évaporée. Par des recristallisations successives (Et₂O/ligroïne) on obtient 205 mg (62 %) de 11. P.f. 103-104°. RMN-¹H (CDCl₃) : 1,40 (s, CH₂CH₃); 1,41 (s, CH₂CH₃); 2,55 (s, CH₃-Ar); 4,55 (q, 2xCH₂CH₃); 6,27 (s, OH); 7,92 (s, H-Ar). SM : 332 (73, M⁺), 330 (75, M⁺), 301 et 303 (20, M⁺-CH₂CH₃), 285 et 287 (100, M⁺-OCH₂CH₃), 257 et 259 (75, M⁺-COOCH₂CH₃).

(Benzyloxy)-3-(éthoxycarbonyl)-5-méthyl-2-benzoate d'éthyle (12)

A 252 mg (1 mmol) de 10 et 1 g de K_2CO_3 anh. refroidis à $0^\circ C$ on ajoute, sous N_2 , 7 ml de DMF anh. puis 1,25 ml de $PhCH_2Br$. La suspension est chauffée 7h. à 50° , diluée dans 50 ml d' Et_2O , filtrée, lavée avec NaOH 2N, séchée et évaporée : 215 mg (63 %) P.f. 64° (EtOH). RMN- 1H ($CDCl_3$) : 1,42 (t, $2 \times CH_2CH_3$); 2,55 (s, CH_3-Ar); 4,41 (q, $2 \times CH_2CH_3$); 5,17 (s, $PhCH_2O$); 7,43 (m, 5H arom.); 7,72 (s, H-Ar); 8,11 (s, H-Ar).

(Ethoxycarbonyl)-5-formyl-2-hydroxy-3-méthyl-6-benzoate d'éthyle (13)

On dissout 12,6 g (50 mmol) de 10 et 6 g (57 mmol) de hexaméthylènetétramine (HMTA) dans 200 ml de CF_3COOH à 0° . Le mélange est chauffé pendant 24h. à 95° . Le solvant est évaporé et le résidu versé dans 400 ml de H_2O . Après chauffage à 60° pendant 6h., on extrait à l' Et_2O , puis on lave avec une soln. sat. de NaCl. La phase org. est séchée et évaporée; le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (ligroïne/ CH_2Cl_2 /AcOH 68:30:2) : 8,52 g (60 %). P.f. $48-49^\circ$. RMN- 1H ($CDCl_3$) : 1,42 (t, $2 \times CH_2CH_3$); 2,47 (s, CH_3-Ar); 4,42 (q, $2 \times CH_2CH_3$); 7,85 (s, H-Ar); 10,72 (s, CHO), 12,67 (s, OH).

(Benzyloxy)-3-(éthoxycarbonyl)-5-formyl-2-méthyl-6-benzoate d'éthyle (14)

A partir de 7 g (25 mmol) de 13, on procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de 12. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (ligroïne/toluène/ $CHCl_3$ / Et_3N 40:30:28:2) : 6,2 g (67 %). P.f. 107° (pentane). RMN- 1H ($CDCl_3$) : 1,48 (t, CH_2CH_3); 1,51 (t, CH_2CH_3); 2,63 (s, CH_3-Ar); 4,35 à 4,48 (2q, $2 \times CH_2CH_3$); 4,95 (s, $PhCH_2O$); 7,43 (m, 5H arom.); 8,18 (s, H-Ar); 10,36 (s, CHO).

Acide (benzyloxy)-2-bis (éthoxycarbonyl)-4,6-méthyl-3-benzoïque (15)

Goutte à goutte, 2 g de NaClO_2 techn. (80 %) dans 80 ml d'eau sont additionnés à une soln. de 5,5 g (15 mmol) de 14 et 8,7 g (90 mmol) d'acide sulfamique techn. dans 150 ml d'eau/dioxanne. Après 1,5h. d'agitation à temp. amb., on ajoute 100 ml d'eau. On extrait à l'AcOEt, lave avec une soln. sat. de NaCl, sèche et évapore le solvant : 4,37 g (75 %). P.f. 117° (pentane) RMN- ^1H (CDCl_3) : 1,34 (t, CH_2CH_3); 1,42 (t, CH_2CH_3); 2,64 (s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 4,29 à 4,48 (2q, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5,00 (s, PhCH_2O); 7,27 à 7,53 (m, 5H arom.); 8,37 (s, H-Ar)

Bis (benzyloxy)-2,4-diméthyl-3,6-benzoate de méthyle (17)

A 11,8 g (60 mmol) de 16 et 30 g de K_2CO_3 anh. refroidis à 0° , on ajoute, sous N_2 , 200 ml de DMF anh. puis 20 g de PhCH_2Br . La suspension est chauffée 14h. à 60° , diluée dans 300 ml d' Et_2O , filtrée, lavée avec NaOH 2 N, séchée et évaporée. Le résidu est recristallisé dans la ligroïne : 18,8 g (83 %). P.f. 76° (Et_2O /ligroïne). RMN- ^1H (CDCl_3) : 2,21 (s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2,32 (s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3,82 (s, CH_3O); 4,92 (s, PhCH_2O); 5,11 (s, PhCH_2O); 6,60 (s, H-Ar); 7,42 (m, 10H arom.)

Acide bis (benzyloxy)-2,4-diméthyl-3,6 benzoïque (18)

18,15 g (48 mmol) de 17 sont chauffés à 80° pendant 16 h. dans une soln. de 80 ml de KOH 3N et 240 ml de dioxanne. Après refroidissement, on acidifie avec du HCl 2N et on extrait à l'AcOEt. Après lavage, séchage, évaporation et recristallisation (AcOEt /ligroïne), on obtient 14,6 g (86 %) de 18. P.f. 106° . RMN- ^1H (CDCl_3) : 2,25 (s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2,54 (s, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 4,95 (s, PhCH_2O); 5,15 (s, PhCH_2O); 6,68 (s, H-Ar); 7,45 (m, 10H arom.).

Hydroxy-3-diméthyl-2,5-phénol (19)

9,8 g (50 mmol) de 16 dans 600 ml de NaOH 10 % sont chauffés à reflux pendant 50 min. La soln. est refroidie avec de la glace, acidifiée avec HCl 2N et extraite à l'Et₂O. La phase org. est lavée avec une soln. sat. de NaCl, séchée et évaporée: 6,3 g (91,5 %). P.f. 164° (ligroïne). RMN-¹H (CDCl₃): 2,08 (s, CH₃-Ar); 2,15 (s, CH₃-Ar); 6,25 (s, 2xH-Ar)

Bis (benzyloxy)-2,6-méthyl-4-toluène (20)

A partir de 5,5 g (40 mmol) de 19 on procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de 17 : 10,73 g (84 %) de 20. P.f. 89° (hexane) RMN-¹H (CDCl₃) : 2,19 (s, CH₃-Ar); 2,32 (s, CH₃-Ar); 5,70 (s, 2xPhCH₂O); 6,47 (s, H-Ar); 7,41 (m, 5H arom.)

Bis (Benzyloxy)-2,4-formyl-3-méthyl-6-benzoate de bis(éthoxycarbonyl)-3,5-méthyl-2-phényle (24)

A 125 mg (0,5 mmol) de 10 et 210 mg (0,5 mmol) de 21, on ajoute sous N₂, 5 ml de CH₂Cl₂ et 2 ml de (CF₃CO)₂O. Après 3h. d'agitation, le solvant est évaporé, le résidu est dissous dans l'AcOEt, puis lavé respectivement avec une soln. de NaHCO₃ à 2 % et une soln. sat. de NaCl. Après séchage et évaporation on recrystallise dans CH₂Cl₂/ligroïne : 1,53 mg (50 %) P.f. 116-117°. RMN-¹H (CDCl₃) : 1,38 (t, CH₂CH₃); 1,41 (t, CH₂CH₃); 2,35 (s, CH₃-Ar); 2,54 (s, CH₃-Ar); 4,38 (q, 2xCH₂CH₃); 5,11 (s, PhCH₂O); 5,24 (s, PhCH₂O) 6,79 (s, H-Ar); 7,28 à 7,5 (2m, 10H arom.); 7,79 (s, H-Ar); 8,42 (s, H-Ar); 10,54 (s, CHO).

SM (IC) : 628 (1, $M+NH_4^+$), 611 (4, $M+H^+$), 593 (4), 417 (5), 391 (7), 359 (100), 341 (11), 312 (13), 295 (17), 269 (12), 252 (98), 207 (70), 179 (55).

Formyl-3-dihydroxy-2,4-méthyl-6-benzoate de bis (éthoxycarbonyl)-3,5-méthyl-2-phényle (25)

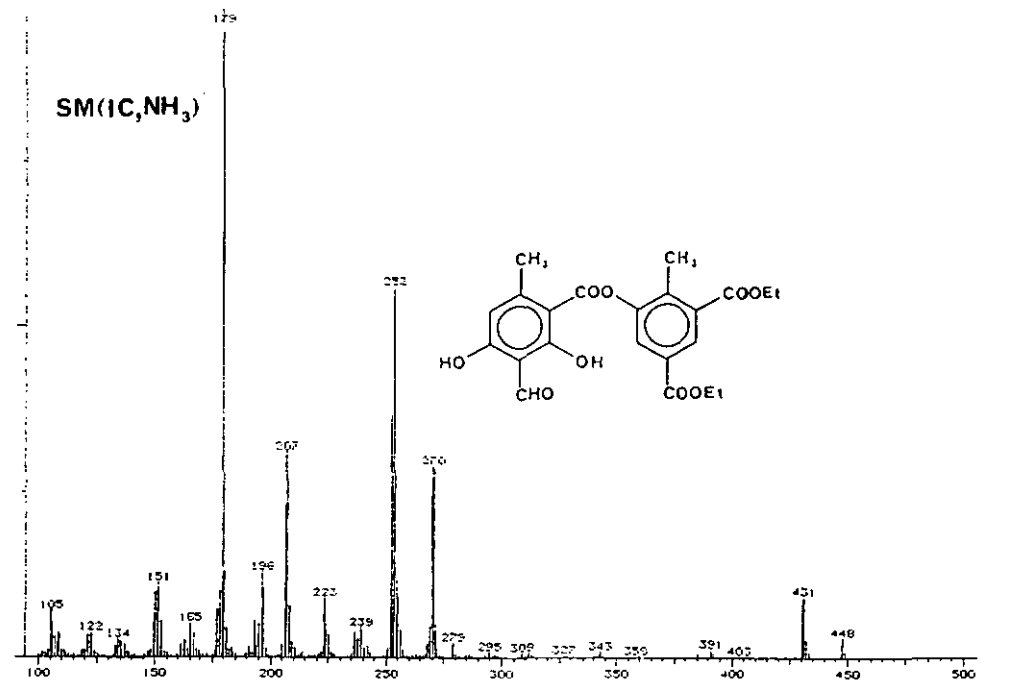
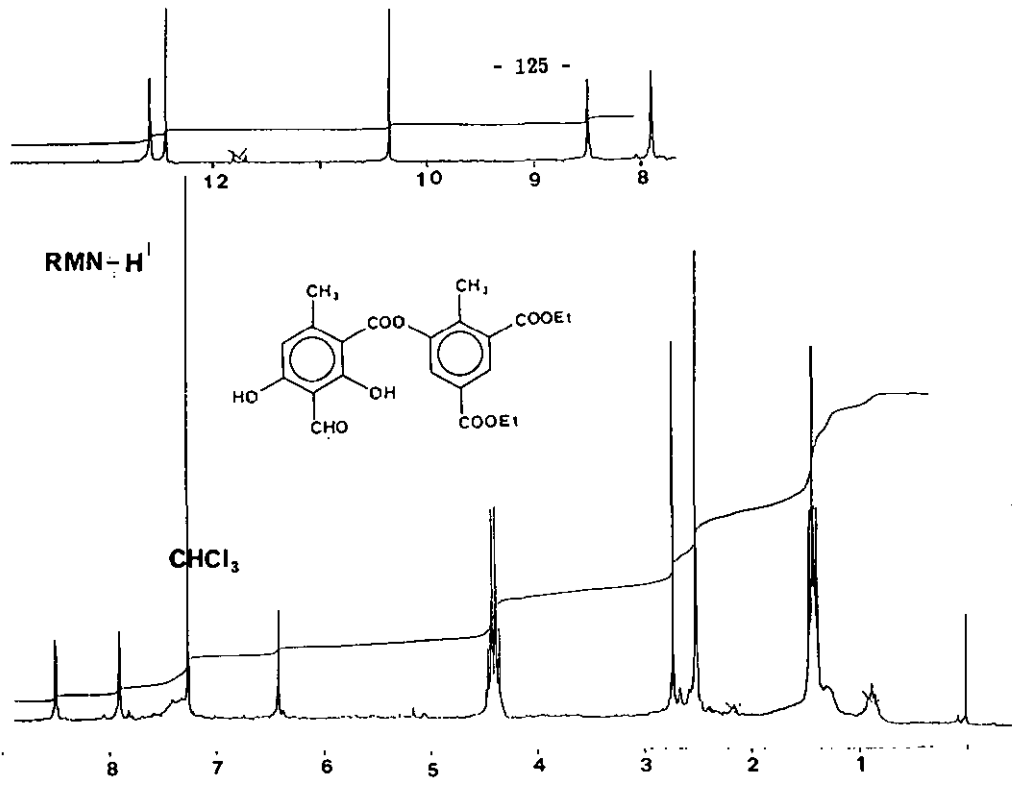
Pendant 40 min., 60 mg (0,1 mmol) de 24 et 20 mg de Pd/C à 10 % dans 6 ml d'AcOEt et 1 goutte de CH_3COOH conc. sont agités dans un microhydrogénéateur. Après filtration du catalyseur et élimination du solvant, on lave avec un peu de ligroïne : 39 mg (90 %) : P.f. 127-128°. RMN- 1H ($CDCl_3$) : 1,41 (s, CH_2CH_3); 1,43 (s, CH_2CH_3); 2,5 (s, CH_3-Ar); 2,72 (s, CH_3-Ar); 4,42 (q, $2xCH_2CH_3$); 6,42 (s, H-Ar); 7,91 (s, H-Ar); 8,50 (a, H-Ar); 10,36 (s, CHO); 12,43 (s, OH); 12,58 (a, OH). SM (IC) : 434 (27, $M+NH_4^+$), 417 (14, $M+H^+$), 336 (16), 335 (15), 256 (100), 239 (10), 196 (17), 194 (12), 179 (19).

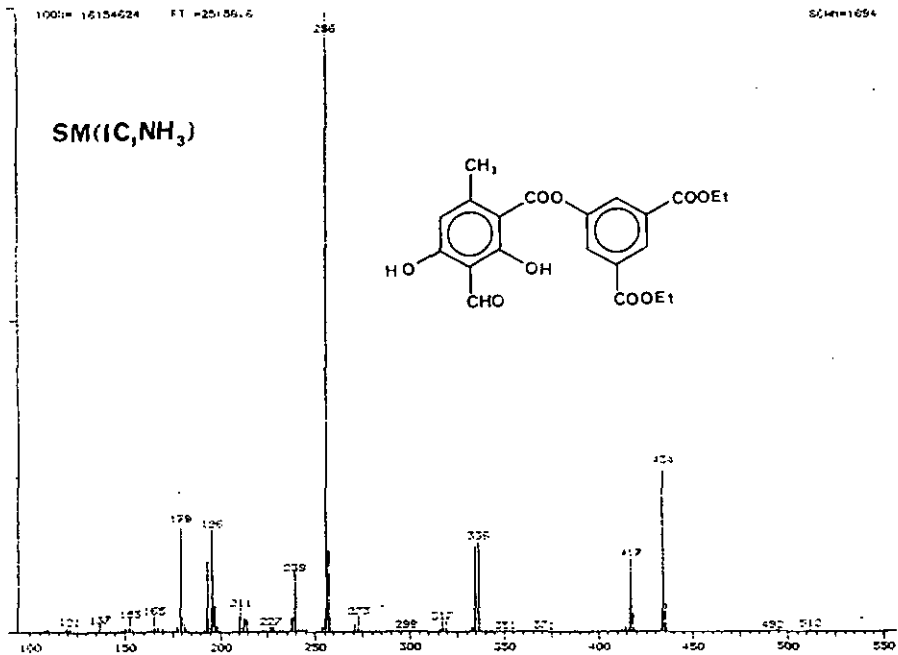
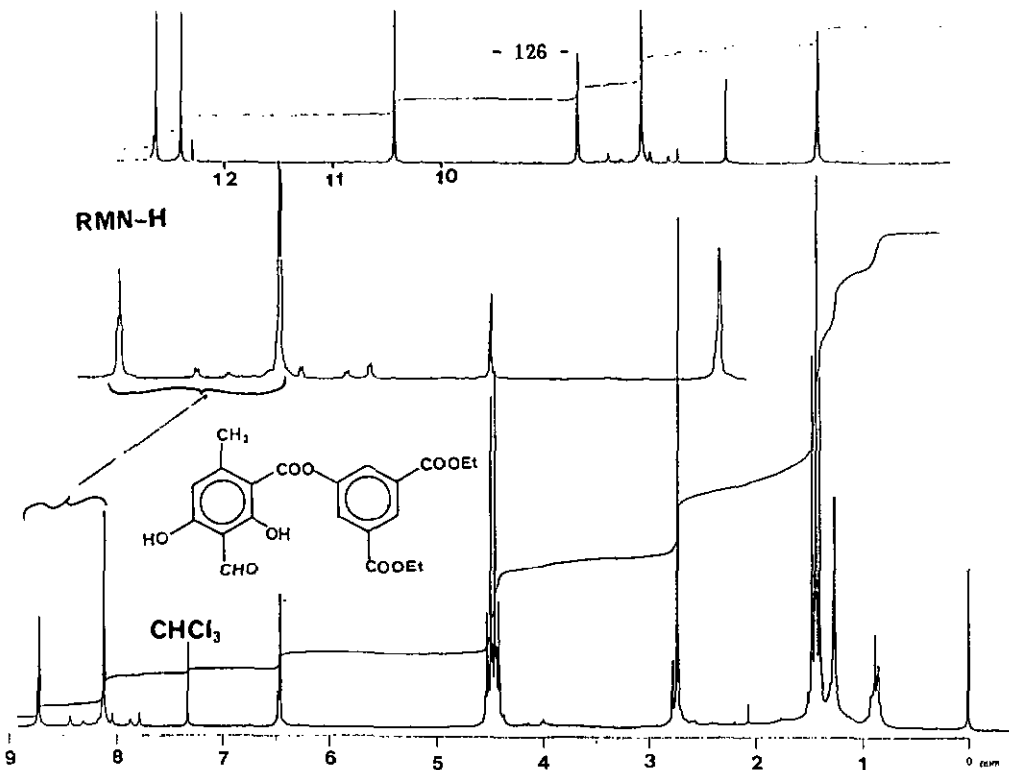
(Benzyloxy)-4-formyl-3-hydroxy-2-méthyl-6-benzoate de bis (éthoxycarbonyl)-3,4-phényle (26)

A partir de 22 et 3, on procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de 25. On obtient 45 mg de 27 (53 %). P.f. 125° (Et_2O). RMN ($CDCl_3$) : 1,46 (t, $2xCH_2CH_3$); 2,75 (s, CH_3-Ar); 4,49 (q, $2xCH_2CH_3$); 6,47 (a, H-Ar); 8,12 (s, $2xH-Ar$); 8,73 (a, H-Ar); 10,37 (s, CHO); 12,35 (s, OH); 12,58 (s, OH); SM (IC) : 434 (25, $M+NH_4^+$), 417 (12, $M+H^+$), 336 (14), 335 (13), 256 (100), 239 (8), 196 (16), 194 (10), 179 (17).

B I B L I O G R A P H I E

- [1] Sun Handong, Lin Zhongwen, Lou Jiācēng, Acta Botanica Yunnanica 1984, 6(3), 329
- [2] S. Huneck, R. Tabacchi, Phytochemistry 1987, 26, 1131
- [3] W. B. Whalley, J. Chem. Soc. 1949, 3278
- [4] M. V. Sargent, P. O. Stransky, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1973, 340
- [5] P. G. Gassmann, D. R. Amick, Tetrahedron Letters 1974, 38, 3463
- [6] T. M. Cresp, M. V. Sargent, J. A. Elix, D. P. H. Murphy, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1973, 340
- [7] W. E. Smith, J. Org. Chem. 1972, 37, 3972
- [8] C. Cavaronne, M. L. Scarpati, C. Trogolo, Gazz. Chim. Ital. 1971, 101, 748
- [9] C. Pulgarin, R. Tabacchi, Helv. Chim. Acta 1989
- [10] M. Tomita, K. Fugitani, Y Aoyagi, Chem. Pharm. Bull. 1965, 13 (11), 1341
- [11] W. D. Ollis et coll., Proc. Chem. Soc. 1960, 393





C H A P I T R E 10

CONTRIBUTION A LA SYNTHÈSE DES
DEPSIDONES COMPORTANT UN CYCLE
HYDROXYPH TALIDE

10 CONTRIBUTION A LA SYNTHÈSE DES DEPSIDONES COMPORTANT

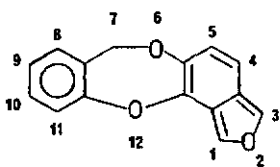
UN CYCLE HYDROXYPHTHALIDE

10-1 But du Travail

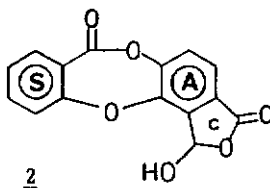
Dans ce travail, nous cherchons à synthétiser un groupe de depsidones pas encore préparées à ce jour. Deux voies différentes, susceptibles d'être biomimétiques sont tentées. La première voie passe par le couplage oxydatif d'une benzophénone; la deuxième comporte le réarrangement de Smiles d'un depside.

10-2 Introduction

Il existe une quinzaine de composés de la famille des depsidones qui possèdent un cycle hydroxylactonique C attaché au cycle A (structure 2). L'ensemble des cycles A et C réunis se nomme hydroxyphtalide. La structure de base des depsidones comportant ce cycle est une isobenzofurobenzodioxépine (structure 1).



1



2

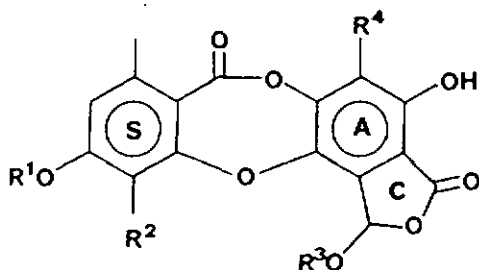
hydroxy-1 dioxo-3,7 dihydro-1,3
isobenzofurobenzodioxépine

A deux exceptions près, toutes les depsidones comportant un cycle hydroxyphtalide possèdent deux entités structurales (cycle S et cycle [A+C]) dérivées du β -orcinol (fig. 7 N°1-13). L'acide méthylstictique (13) est particulier car il présente un cycle hydroxyphtalide méthylé.

L'acide menegazziaïque (14) possède un cycle S dérivé de l'orcinol et comporte une fonction phénolique supplémentaire en position 11.

L'acide substictique (15) est formé d'un cycle S dérivé du β -orcinol et d'un cycle [A+C] dérivé de l'orcinol. Seules trois autres depsidones possèdent également ces deux entités structurales : l'acide nornotatique, l'acide notatique et l'ériodermine. L'acide substictique est ainsi la quatrième substance connue dans cette classe de composés, mais c'est la seule qui comporte un cycle hydroxyphtalide [62].

fig. 7 Liste des depsidones comportant un cycle hydroxyphtalide [66,62-65]. L'acide α -acétylsalazinique (N° 11) se nomme également acide galbinique [63].

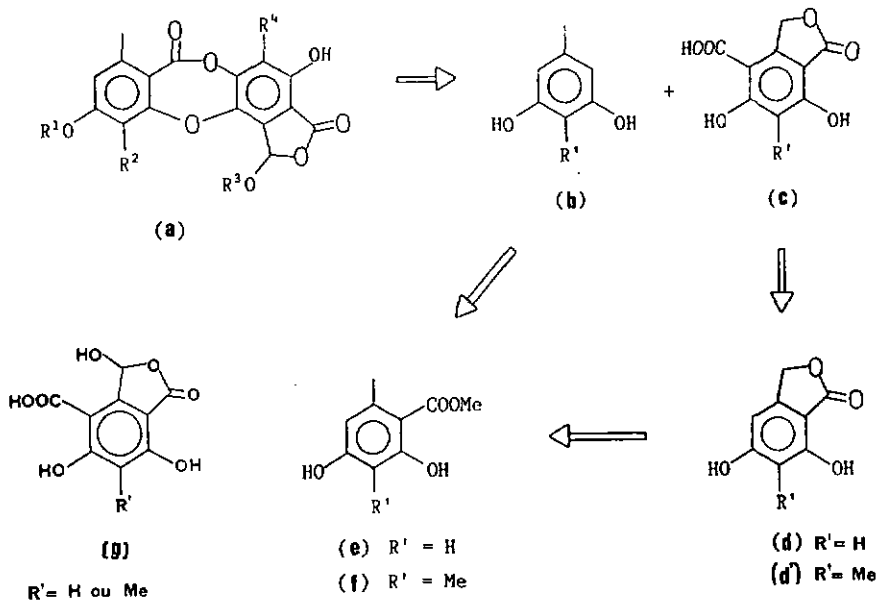


N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Nom trivial
1	H	CH ₃	H	CH ₃	ac. hyposalazinique
2	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	ac. hypostictique
3	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OH	ac. hypoconstictique
4	H	CH ₂ OH	H	CH ₃	ac. connoretictique
5	CH ₃	CH ₂ OH	H	CH ₃	ac. cryptostictique
6	H	CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	ac. consalazinique
7	H	CHO	H	CH ₃	ac. norstictique
8	CH ₃	CHO	H	CH ₃	ac. stictique
9	H	CHO	H	CH ₂ OH	ac. salazinique
10	CH ₃	CHO	H	CH ₂ OH	ac. constictique
11	H	CHO	H	CH ₂ OAc	ac. α-acétylsalazinique [63]
12	CH ₃	CHO	H	CH ₂ OAc	ac. α-acétylconstictique [62]
13	CH ₃	CHO	CH ₃	CH ₃	ac. méthylestictique
14	CH ₃	OH	H	CH ₃	ac. menegazziaique
15	CH ₃	CHO	H	H	ac. substictique [62]

La majorité des substances de cette famille peuvent être dérivées des depsidones 7, 8 et 10. L'acide stictique (8) par exemple conduit aux produits 5, 2, 9, 3, 6, 11, 13 et 14. L'acide norstictique (7) conduit aux produits 4 et 1. L'acide substictique (15) nécessite une voie synthétique propre. Des essais de synthèse de ces trois acides principaux font l'objet de cette partie de notre travail.

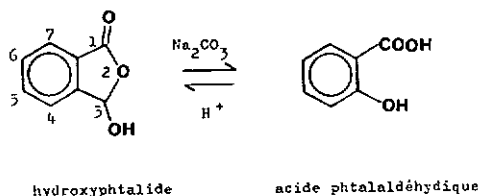
10-3 Stratégie suivie dans la voie mettant en jeu la transformation benzaphénone grisadièndione depsidone (cf. p. 17)

L'analyse rétrosynthétique effectuée sur la depsidone (a) permet sa décomposition en synthons (b) à (f).

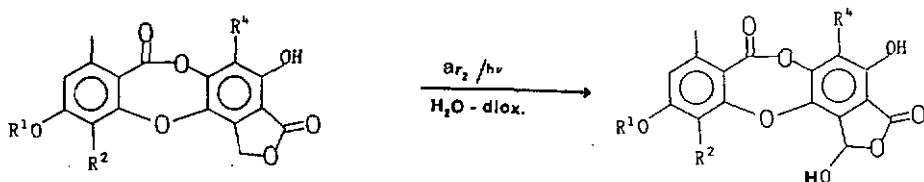


Les aynthons (e) et (f) constituent les molécules de départ pour la synthèse des depsidones. Le reste R' (H ou Me) doit être déterminé en fonction des restes R² et R⁴ de la depsidone finale (selon la liste fig. 7) : si R' = H, la molécule de départ est l'orsellinate de méthyle (e), si R' = CH₃, c'est le β-orsellinate de méthyle (≡ diméthyl-3,6 résorcylate de méthyle) (f).

La condensation des deux unités (b) et (c), par analogie à la réaction de Friedel-Crafts, conduit à une benzophénone. Les deux phénols de l'unité (b) et le phénol en ortho de la fonction acide de l'unité (c) doivent être protégés sous forme d'éther benzylique. Le deuxième phénol de l'acide (c) est également protégé (i-PrO, AcO, év. MeO) afin d'orienter favorablement le couplage oxydatif subséquent (cf. p. 23). Cette protection doit toutefois rester labile, car elle sera supprimée ultérieurement. L'hydroxyphtalide (g) est un précurseur plus proche de (a) que le synton (c), mais il est certainement moins stable. On sait que les hydroxyphtalides dimérisent en solution sous l'action de la lumière [67]. Ils sont très labiles et s'ouvrent facilement en milieu légèrement basique pour donner l'acide phtaldéhydique [68] :

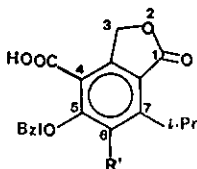


C'est pourquoi il est préférable de former l'hydroxyphtalide dans la dernière étape à partir d'un depsidone comportant déjà un groupe phtalide.



Par interconversion des groupes fonctionnels, il s'agit finalement d'ajuster les restes R^1 à R^4 de l'hydroxyphthalide afin d'effectuer la synthèse totale de toutes les depsidones.

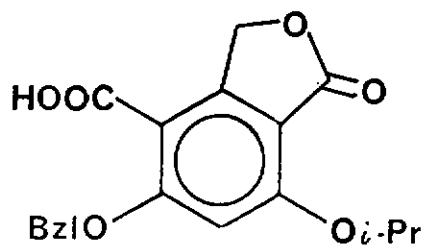
Notre premier objectif est donc la mise au point de méthodes de synthèse optimales pour les phthalides suivants.



$R^1 = H$ acide-4-(benzyloxy)-5-isopropoxy-7-isobenzofuran-1(3H)-one

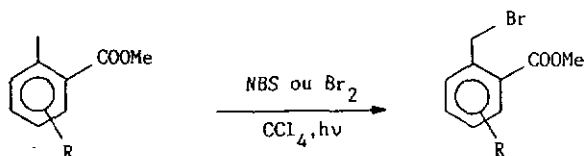
$R^1 = CH_3$ acide-4-(benzyloxy)-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one

SYNTHESE DE L'ACIDE-4-(BENZYLOXY)-5-ISOPROPOXY-7-ISOBENZO-
FURAN-1(3H)-ONE



10-4 SYNTHESE DE L'ACIDE-4-(BENZYLOXY)-5-ISOPROPOXY-7-ISOBENZOFURAN-1(3H)-ONE (17)

Dans le but d'établir une méthode convenable de préparation de l'acide 17, nous avons essayé trois voies de synthèse différentes. L'étape clef dans chacune de ces voies consiste à bromer avec un bon rendement le méthyle en ortho de la fonction ester.



Les trois voies de synthèse du phthalide 17 sont résumées dans le schéma 1. Elles ont un tronc commun à partir de 6 conduisant au produit recherché (17). Le dibromo orsellinate de méthyle (1) a été préparé par la méthode de Sargent et collaborateurs [69]. Elle consiste en une addition de Michael de l'acétoacétate de méthyle sur le crotonate de méthyle en présence de méthanolate de sodium suivie d'une condensation de Claisen intramoléculaire (condensation de Dieckmann). Elle permet, après acidification, l'obtention du dihydro orsellinate de méthyle.

Le dihydro orsellinate de méthyle est ensuite aromatisé par traitement avec le brome dans l'acide acétique pour donner le dibromo orsellinate méthyle (1).

Dans la première méthode de synthèse, succession 1→2→3→4→5→6, on commence par protéger les fonctions phénoliques du dibromo ester 1 par acétylation (→2).

L'analyse du spectre RMN du mélange brut, obtenu après un premier

essai de photobromation de l'ester 2 avec du NBS, indique que le rendement de la réaction n'est que de 40 % environ. Nous effectuons alors la photobromation à l'aide de brome dans le CCl_4 [30] et obtenons un rendement légèrement meilleur. La majorité du produit 2 est photobromé (60-65 %). On obtient ainsi un mélange de 2 et du tribromo ester 3.

Puisqu'un essai d'hydrolyse alcaline du mélange (2+3), en vue d'obtenir directement le phtalide 5 [30] n'a pas été concluant, on substitue le brome du composé photobromé 3 par un groupe acétyloxy selon la méthode de Sala et coll. [36]. On obtient un mélange de 2 et d'ester 4.

L'hydrolyse alcaline méthanolique de ce mélange conduit aux produits 1 et 5 qui sont séparés lors de la régénération de la phase aqueuse basique (solubilité différente des deux composés dans l'eau acide).

Il est à signaler que l'hydrolyse douce à reflux des composés 3 ou 4 (mêlés à 2) avec une solution $\text{H}_2\text{O}/\text{dioxane}$ (1:1) permet également d'obtenir le dibromo phtalide 5 (contrôle par CCM). L'hydrolyse neutre s'effectue toutefois très lentement : après 3 à 4 jours d'agitation à reflux, on constate toujours la présence des produits de départ.

Finalement, le dibromo phtalide 5 est débromé par réduction au moyen d'alliage de nickel-aluminium dans NaOH à 0 °C [34, 69]. On isole le dihydroxy-5,7 phtalide(dihydroxy-5,7-isobenzofuran-1(3H)-one.(6)

L'orsellinate de méthyle diacétylé 8 est à l'origine de la deuxième voie de synthèse du phtalide 6 dont la succession est 1→7→8→9→10→6.

L'ester 8 peut être synthétisé par hydrogénolyse (débromation au moyen de l'alliage de nickel-aluminium) en solution alcaline du dibromo orsellinate de méthyle 1 (90 %)(voir synthèse de 6 à partir de 5). (→7), suivie d'une protection des phénols par acétylation (→8)(83 %)(cf. synthèse de 2). La photobromation au moyen de NBS dans CCl_4 de l'ester protégé 8 conduit à un mélange de produits 8 + 9 (réaction incomplète).

La substitution du brome par un groupe acétyloxy [36] sur le produit photobromé 9 donne le composé triacétylé 10 (mêlé avec 8).

L'hydrolyse alcaline alcoolique subséquente permet l'obtention du phtalide 6 (mêlé avec 7) qui est isolé par recristallisation.

La troisième méthode de synthèse, 1+11+5-6, débute par la photobromation avec le brome du dibromo orsellinate de méthyle 1 dont les phénols ne sont pas protégés [33] (+11 avec un bon rendement).

Par hydrolyse neutre du tribromo ester 11 au moyen d'un mélange H₂O/dioxane, nous obtenons le dibromo phtalide 5 dont la débromation (alliage Ni-Al) donne le phtalide 6.

La formation de l'éther diisopropylique 13 se réalise par réaction du phtalide 6 avec le bromure d'isopropyle en présence de K₂CO₃ dans le DMF anhydre. Les mêmes conditions sont maintenues pour la synthèse du phtalide dibenzylé 12 avec du bromure de benzyle.

Le phtalide diisopropylié 13 est ensuite formylé sélectivement en position 4 au moyen de l'éther méthylidichlorométhylé (Cl₂CHOCH₃) en présence de chlorure d'étain (IV) dans CH₂Cl₂ à 0 °C. Nous obtenons ainsi le produit 15 et un peu d'aldéhyde 14.

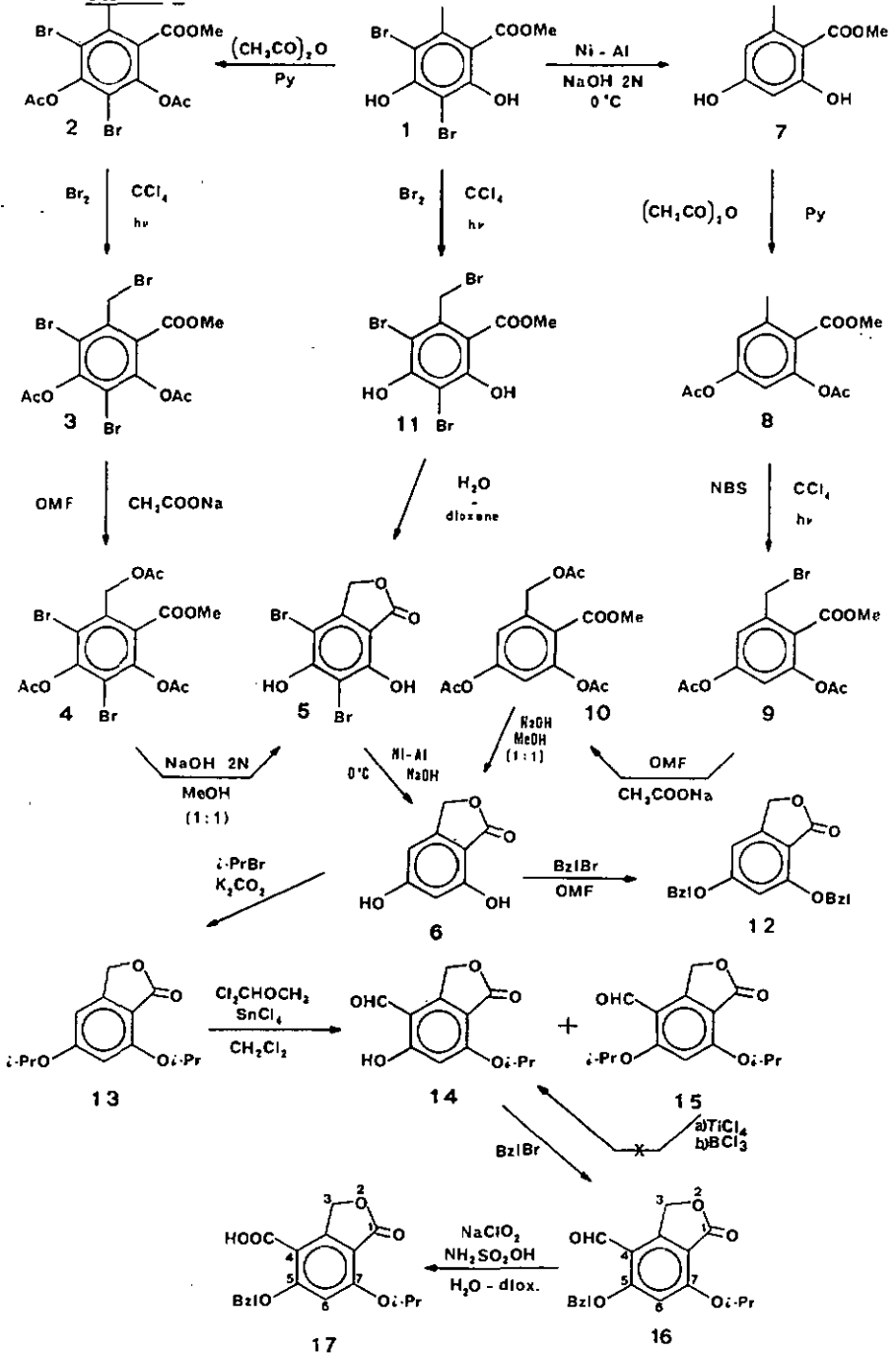
Comme catalyseur de Friedel-Crafts, nous n'avons pas employé le chlorure de titane TiCl₄, mais plutôt SnCl₄, puisque ce premier régénère une fonction phénolique protégée par un groupe isopropyle [59] (cf. p. 49). Si le phtalide 13 est déprotégé avant la formylation, celle-ci peut être orientée sur la position 5.

A ce stade l'obtention non recherchée de 14 s'est avérée utile. En effet, tous les essais faits ensuite pour préparer 14 à partir de l'aldéhyde 15 (avec TiCl₄ et BCl₃) n'ont pas abouti car on n'a jamais atteint une sélectivité lors de la déprotection.

Par réaction avec le bromure de benzyle en présence de K_2CO_3 dans le DMF anhydre, le phénol libre de l'aldéhyde 14 est à nouveau protégé (+16). Finalement, l'aldéhyde 16 est oxydé en acide 17 avec du chlorite de sodium ($NaClO_2$) dans un mélange eau/dioxane et en présence d'un excès d'acide sulfamique (NH_2SO_2OH).

Selon Lindgren et Nilsson [59], l'excès d'acide sulfamique fait office de capteur de chlore empêchant ainsi la formation de dioxyde de chlore qui est à l'origine de réactions secondaires.

Schéma 1



Partie expérimentale

Voie 1+2+3+4+5+6

10-4-1 Synthèse du diacétoxy-2,4-dibromo-3,5-méthyl-6 benzoate de méthyle (2)

A une solution de 68 g (0.2 mmol) de dibromo orsellinate de méthyle (1) dans 70 ml de pyridine sèche, on ajoute, sous N₂, 61.2 g (0.6 mol) d'anhydride acétique sec. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante.

On dilue dans 1000 ml d'éther et on lave avec HCl 2N, puis avec une solution saturée en NaCl. La phase étherée est séchée sur MgSO₄, filtrée, puis évaporée : 83.8 g (99 %) de produit diacétylé (2) légèrement jaunâtre. P.f. : 97-99 °C. C₁₃H₁₂Br₂O₆, PM : 424.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2.33, 2.43, 2.45 (3xs, 2xArOAc et CH₃-Ar), 3.94 (s, CH₃O)

10-4-2 Synthèse du diacétoxy-2,4-dibromo-3,5-bromométhyl-6 benzoate de méthyle (3)

(i) Sous N₂, une solution de 83 g (196 mmol) d'ester diacétylé (2) dans 650 ml de CCl₄ anhydre est amenée à reflux par irradiation avec une lampe de 300 W. On ajoute, goutte à goutte et pendant 1h. 30, une solution de 34.4 g (215 mmol, 1.1 éq) de Br₂ dans 120 ml de CCl₄ sec. Le mélange est ensuite agité à reflux pendant 1h 15. Après adjonction d'une pointe de spatule de peroxyde de dibenzoyle on agite encore à reflux pendant 6 heures.

Après refroidissement, la phase organique est successivement lavée avec une solution de bisulfite de sodium, NaHCO₃ 5 % et une solution sat. en NaCl.

Après séchage sur MgSO_4 , filtration et élimination du solvant, on obtient 89.1 g d'une huile brunâtre, mélange du composé photobromé (3) et du produit de départ (2).

Un spectre RMN du mélange brut suggère que le rendement de la réaction est de 60-65 %. (3)- $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_3\text{O}_6$, PM 503. Rf de (2) et (3) identiques.

RMN- ^1H (CDCl_3) : 2.33, 2.44 (2xs, 2xArOAc), 3.99 (s, CH_3O), 4.75 (s, PhCH_2Br).

(ii) Un mélange de 20 g (47 mmol) d'ester diacétylé (2), 9.3 g (52 mmol, 1.1 éq.) de NBS fraîchement recristallisé et 660 ml de CCl_4 sec est chauffé à reflux sous N_2 pendant 2 heures en irradiant avec une lampe de 300 W. Nous rajoutons une pointe de spatule de peroxyde de dibenzoyle, env. 1 g de NBS et la solution est encore agitée à reflux pendant 5 heures.

Après refroidissement, on élimine la succinimide par filtration et la phase organique est lavée avec NaHCO_3 5 %, puis avec une solution sat. en NaCl .

Après séchage et évaporation, on isole 22 g d'une huile brunâtre, mélange de (3) et (2). Le spectre RMN du mélange brut indique un rendement de 40 %.

10-4-3 Synthèse du diacétoxy-2,4-acétoxyméthyl-6 dibromo-3,5-benzoate de méthyle (4)

83 g du mélange de produits (3)+(4) obtenu précédemment sous (i), 130 g (excès) d'acétate de sodium sec et 1050 ml de DMF anhydre sont agités sous N_2 à température ambiante pendant 24 heures.

Le mélange réactionnel est concentré et le résidu brunâtre est dilué avec de l'eau, puis extrait à l'AcOEt. La phase organique (1000 ml) est lavée

avec NaHCO_3 5 % et avec une solution sat. en NaCl . Après séchage sur MgSO_4 , filtration et évaporation du solvant, on obtient 66,6 g d'une huile brune, mélange du composé triacétylé (4) et du produit (2).

(4) $\rightarrow \text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_8$, PM : 482.

10-4-4 Synthèse du dibromo-4,6 dihydroxy-5,7-isobenzofuran-1(3H)-one (5) par hydrolyse basique de 4

58 g du mélange des produits (4+2) sont dissous dans 1700 ml de méthanol. On ajoute lentement 1700 ml de NaOH 2N et la solution est agitée 2 heures à température ambiante.

On acidifie en versant dans un mélange de 300 ml HCl conc./glace. Le précipité qui se forme est isolé par filtration et lavé avec de l'eau froide : 20.3 g de dibromo orsellinate de méthyle (2) provenant de la photobromation incomplète. La phase aqueuse acide restante est extraite à l'AcOEt (3000 ml). Après lavage avec une solution sat. en NaCl , séchage, évaporation du solvant et recristallisation dans l'AcOEt, on obtient 18 g de dibromo phtalide (5). P.f. : 235-236 °C d (litt. [33], 236-238 °C d). $\text{C}_8\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}_4$, PM : 324.

RMN- ^1H (CDCl_3 -(D) $_6$ DMSO) : 5.16 (s, 2H, CH_2 lactone), 8.78 (large, ArOH), 9.55 (large, ArOH).

10-4-5 Synthèse du dihydroxy-5,7-isobenzofuran-1(3H)-one (6) à partir de 5

A une solution de 17.9 g (55 mmol) de dibromo phtalide (5) dans 360 ml

de NaOH 2N à 0 °C, on ajoute, en une fois, 27 g d'alliage de nickel-aluminium (l'excès de mousse est contrôlé par l'adjonction de méthanol). Le mélange est agité à 0 °C pendant 45 minutes. La suspension est filtrée sur Büchner; le filtrat est acidifié avec du HCl conc. et extrait à l'AcOEt (2000 ml). La phase organique est lavée avec solution sat. en NaCl, puis séchée sur MgSO₄.

Après élimination du solvant et recristallisation dans l'AcOEt, on laisse une nuit à l'étuve sous vide à 40 °C : 7.7 g (84 %) de phthalide 6.

P.f. : 248-250 °C d (litt. [33], 253-260 °C d).

C₈H₄O₄, PM : 166.

RMN-¹H (CDCl₃ (D₆)DMSO) : 5.19 (s, CH₂ lactone), 6.43 (s, 2xH-Ar),
SM [m/e, (%)] : 167 (M⁺+1, 11), 166 (M⁺, 100), 165 (M⁺-1, 28), 149 (3),
137 (93), 121 (3), 108 (7)

IR(cm⁻¹) : 3400-3200 (large) vs, 1780 m, 1715 vs, 1639 vs, 1614 vs, 1482 vs, 1453 vs, 1410 vs, 1369 vs, 1350 vs, 1282 s, 1210 vs, 1162 vs, 1064 vs, 1050 vs, 1021 s, 1012 vs, 978 vs, 862 vs, 834 s, 779 vs, 747 vs, 700 s, 685 vs, 648 vs, 559 s.

Voie 1+7+8+9+10+6

10-4-6 Synthèse du diacétoxy-2,4 bromométhyl-6 benzoate de méthyle (9)

Un mélange de 3.6 g (13.5 mmol) d'orsellinate de méthyle diacétylé (8) (diacétyloxy-2,4 méthyl-6 benzoate de méthyle C₁₃H₁₄O₆, PM : 266), 2.6 g (14.6 mmol; 1.1 éq.) de NBS fraîchement recristallisé et 190 ml de CCl₄ anhydre est chauffé à reflux sous N₂ pendant 1 heure en irradiant avec une lampe de 300 W. Après refroidissement, nous filtrons la succinimide et la phase organique est lavée avec NaHCO₃ 5 %, puis avec une solution sat. en NaCl. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient 3.4 g d'une huile jaune, mélange du composé photobromé (9) et du produit de départ (8) (photobromation incomplète).

(9) \rightarrow $C_{13}H_{13}BrO_6$, PM : 345. (Rf de (8) et (9) identiques).

10-4-7 Synthèse du diacétoxy-2,4 acétoxy-méthyl-6 benzoate de méthyle (10)

Sous N_2 , 3.4 g du mélange des produits (9+8), 8 g (excès) d'acétate de sodium sec et 80 ml de DMF anhydre sont agités à température ambiante pendant 22 heures.

Le mélange réactionnel est dilué dans l'eau, acidifié avec HCl 2N et extrait à l'AcOEt. Après lavage avec une solution sat. en NaCl, séchage sur $MgSO_4$, filtration et élimination du solvant, on isole 3,9 d'une huile brune, mélange du composé triacétylé (10) et du produit (8).

(10) \rightarrow $C_{15}H_{16}O_8$, PM : 324.

10-4-8 Synthèse du dihydroxy-5,7 isobenzofuran-1(3H)-one (6)
a partir de 10

1.2 g du mélange des produits (10+8) sont dissous dans 50 ml de méthanol. On ajoute lentement 50 ml de NaOH 2N et la solution est agitée à température ambiante pendant 1h45.

On acidifie en versant dans HCl 2N froid et on extrait à l'AcOEt. Après lavage avec une solution sat. en NaCl, séchage et évaporation, on obtient un mélange formé du phtalide (6) et de l'orsellinate de méthyle (7). Par lavage avec $CHCl_3$ froid et recristallisation ($MeOH/H_2O$), on récupère 0.15 g de phtalide (6) pur. Caractérisation et analyse de (6), cf. p. 145

Vole 1-11-5+6

10-4-9 Synthèse du dibromo-3,5 dihydroxy-2,4 bromométhyl-6 benzoate de méthyle (11)

Sous N_2 une solution de 9.6 g (28.24 mmol) de dibromo orsellinate de méthyle (1) dans 150 ml de CCl_4 anhydre est amenée à reflux par irradiation avec une lampe de 150 W. On ajoute goutte à goutte pendant 30 minutes une solution de 4.52 g (28.25 mmol, 1 éq.) de brome dans 20 ml de CCl_4 sec. Après l'adjonction, le mélange est encore agité à reflux pendant 10 minutes.

La solution tiède est filtrée, puis concentrée en éliminant le solvant sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans la ligroïne. On obtient 9 g (76 %) de tribromo ester (11). P.f. : 125-126 °C. (Rf de (1) et (11) identiques.

$C_9H_7Br_3O_4$, PM : 419.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 4.09 (s, CH_3-Ar), 5.08 (s, $PhCH_2Br$), 6.60 (large, $ArOH$), 12.45 (s, $ArOH$).

10-4-10 Synthèse du dibromo-4,6 dihydroxy-5,7 isobenzofuran-1(3H)-one (5) par hydrolyse neutre de 11

On dissout 9 g (21.48 mmol) de tribromo ester (11) dans 240 ml de dioxane et on ajoute 150 ml d'eau. La solution est chauffée à reflux pendant 17 heures.

Le dioxane est évaporé sous pression réduite et le produit précipité est isolé par filtration, lavé avec de l'eau froide et séché une nuit à l'étuve sous vide à 40 °C. On récupère 6 g (86 %) de dibromo phtalide (5). Pour la caractérisation et l'analyse de (5) ainsi que pour la synthèse de 6 à partir de 5 cf. p. 144

10-4-11 Synthèse du bis(benzyloxy-5,7 isobenzofuran-1(3H)-one (12)

A une solution de 1 g (6.0 mmol) de phtalide (6) et 2.5 g (18.0 mmol, 3 éq.) de K_2CO_3 anhydre dans 50 ml de DMF sec, on ajoute, sous N_2 , 3.2 g (18.7 mmol, 3 éq.) de bromure de benzyle. Le mélange est agité à 40 °C pendant une nuit.

On dilue le mélange dans l'AcOEt et on lave avec NaOH 2N. Le produit dibenzylé (12) jaune pâle précipite (peu soluble dans l'AcOEt); il est séparé par filtration (1.8 g).

On lave la phase organique restante avec une solution sat. en NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration et évaporation du solvant, on obtient une huile brune. L'adjonction d'une petite quantité d'AcOEt froid permet la précipitation du reste de phtalide dibenzylé (12) (0.15 g).

Rendement : 1.95 g, soit 94 %. P.F. : 207-208 °C. $C_{22}H_{18}O_4$, PM : 346.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 5.09. 5.18 (3xs, 2xPhCH $_2$ O et 1xCH $_2$ lactone) 6.55 (s, 2H, 2xH-Ar, 7.41 (m, 10H arom.)

10-4-12 Synthèse du diisopropoxy-5,7 isobenzofuran-1(3H)-one phtalide (13)

A une solution de 1 g (6.0 mmol) de phtalide (6) et 1.85 g (13.4 mmol, 2.2 éq.) de K_2CO_3 anhydre dans 20 ml de DMF sec, on ajoute, sous N_2 , 2.9 g (23.6 mmol, 3.9 éq.) de bromure d'isopropyle. Le mélange est agité à 50-60 °C pendant une nuit.

On verse dans un mélange eau/glace et on acidifie avec HCl 2N. Le produit est extrait à l'AcOEt, lavé avec une solution sat. NaCl, puis séché. Après évaporation du solvant et lavage à l'hexane chaud, on obtient 1.25 g (83 %) de phtalide diisopropylé (13) brunâtre.

P.f. : 93-95 °C. $C_{14}H_{18}O_4$, PM : 250.

10-4-13 Synthèse du formyl-4-diisopropoxy-5,7 isobenzofuran-1(3H)-one (15)

8 g (32 mmol) de phtalide diisopropylé 13 et 6.62 g (57.6 mmol, 1.8 éq.) de Cl_2CHOCH_3 sont mélangés, sous N_2 , à 60 ml de CH_2Cl_2 anhydre. Le mélange est maintenu à 0°C avec un bain eau/glace durant l'addition goutte à goutte pendant 60 minutes de 8.3 g (32 mmol, 3,8 ml, 1 éq.) de $SnCl_4$ dissous dans 25 ml de CH_2Cl_2 anhydre. La solution est agitée à 0°C pendant 16 heures.

La solution est acidifiée avec HCl 2N froid et extraite à l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl, séchée puis filtrée. Après évaporation du solvant, nous obtenons un résidu mauve. Celui-ci est dissous à froid dans du CCl_4 , les sels d'étain insolubles peuvent ainsi être retirés en grande partie par filtration.

La phase de CCl_4 est ensuite condensée et purifiée par chromatographie sur gel de silice ($Et_2O / CHCl_3$ /ligroïne/ CH_3COOH 10:6:6:1). Dans la première fraction, on retrouve le produit de départ (13). L'éluion subséquente permet d'isoler le formyl-4-hydroxy-5-isopropoxy-7-isobenzofuran-1(3H)-one (14) : 250 mg (3 %). P.f. : 142-143 °C d. Rf : 0.45. $C_{12}H_{12}O_5$, PM : 236. RMN- 1H ($CDCl_3$) : 1.49 (d, $(CH_3)_2CH$, J = 6Hz), 4.77 (m, $CH(CH_3)_2$, J = 6Hz), 5.60 (s, CH_2 lactone), 6.54 (s, H-Ar), 10.38 (s, ArCHO). MS [m/e, (%)] : 236 (M^+ , 73), 219 (11), 194 (21), 193 (18), 192 (9), 166 (12), 165 (36), 150 (100), 137 (25), 108 (4).

La dernière fraction correspond au produit 15 : 5.9 g (66,3 %). P.f. : 112 °C, $C_{15}H_{18}O_5$, PM : 278. RMN- 1H ($CDCl_3$) : 1.5 (m, $2 \times \underline{CH_3}$), 4.81 (m, $2 \times \underline{CH}$), 5.48 (s, CH_2 lactone), 6.47 (s, H-Ar), 10.34 (s, ArCHO). MS [m/e, (%)] : 278 (M^+ , 2.2), 236 (2.8), 193 (5.6), 150 (100), 43 (64)

10-4-14 Synthèse du (benzyloxy)-5 formyl-4 isopropoxy-7 isobenzofuran-1(3H)-one (16)

A une solution de 150 mg (0.64 mmol) d'aldéhyde (14) et 175 mg (1.27 mmol, 2.éq.) de K_2CO_3 anhydre dans 7 ml de DMF sec, on ajoute sous N_2 171 mg (1 mmol, 1.6 éq.) de bromure de benzyle. Le mélange est agité à 45 °C pendant une nuit.

On verse la solution dans un mélange eau/glace et on acidifie avec HCl 2N. Le produit est extrait à l'AcOEt et la phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration, évaporation du solvant et recristallisation dans le toluène, on récupère 180 mg (87 %) d'aldéhyde isopropylié (16) brun.

P.f. : 165-167 °C. $C_{19}H_{18}O_5$, PM : 326.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 1.34 (d, $(CH_3)_2CH$, J = 6Hz), 4.61 (m. $CH(CH_3)_2$, J = 6Hz), 5.43, 5.50 (2xs, $2xPhCH_2O$ et CH_2 lactone), 6.43 (s, H-Ar), 7.45 (m, 5H arom.), 10.36 (s, ArCHO).

MS [m/e, (%)] : 327 ($M^+ + 1$, 4), 326 (M^+ , 20), 308 (2), 266 (2), 236 (2), 220 (18), 192 (10), 178 (8), 177 (2), 176 (3), 165 (2), 150 (4), 149 (4), 137 (1), 134 (3), 121 (2), 91 (100).

10-4-15 Synthèse de l'acide-4-(benzyloxy)-5 isopropoxy-7-isobenzofuran-1(3H)-one (17)

170 mg (0.52 mmol) d'aldéhyde (16), 360 mg (3.71 mmol, excès) d'acide sulfamique NH_2SO_3H sont ajoutés à 12 ml d'un mélange eau/dioxane (1:3). Une solution de 100 mg (1.10 mmol, 2éq.) de chlorite de sodium $NaClO_2$ dans 4 ml H_2O est additionnée goutte à goutte à température ambiante.

L'addition terminée, on laisse réagir pendant 2 heures. Le mélange est versé dans 20 ml d'eau et extrait à l'AcOEt. La phase organique est neutralisée par lavage avec une solution sat. en NaCl.

Après séchage, évaporation et purification par lavage à froid avec du toluène, on obtient 90 mg (50 %) d'acide (17) sous forme de poudre blanche.

P.f. : 206-207 °C. $C_{19}H_{18}O_6$, PM : 342.

RMN-¹H (CDCl₃) : 1.40 (d, (CH₃)₂CH, J = 6Hz), 4.75 (m, CH(CH₃)₂, J = 6Hz), 5.45, 5.57 (2xs, 2xPhCH₂O et CH₂ lactone), 6.51 (s, H-Ar), 7.44 (m, 5H arom.), ~10.5 (large, ArCOOH).

10-4-16 Discussion

Dans le but d'établir une méthode convenable de synthèse du dihydroxy-5,7 phtalide 6, on a essayé trois voies différentes.

La bromation du méthyle en ortho de la fonction ester ainsi que l'hydrolyse subséquente (avec ou sans substitution du Br par un groupe OAc) pour obtenir le cycle lactonique, constituent les deux étapes importantes dans chacune des trois voies.

Le produit obtenu après photobromation étant généralement inséparable du produit de départ par CCM, nous avons souvent dû travailler avec des mélanges. Dans la première méthode de synthèse 1→2→3→4→5→6, on a pu séparer le dibromo phtalide 5 du dibromo orsellinate de méthyle 1 (résultant de la photobromation incomplète) au moment de la régénération du mélange réactionnel basique. Dans la deuxième voie 1→7→8→9→10→6, il a été nécessaire de travailler continuellement avec des mélanges, la substance finale étant isolable, non sans peine, par lavage et par recristallisation.

En accord avec les observations de Allison et Nawbold [33], l'hydrolyse alcaline du tribromo ester 3, en vue d'obtenir directement le dibromo phtalide 5, ne fonctionne pas. L'hydrolyse neutre (eau/dioxane) est lente (3 à 4 jours de reflux), c'est pourquoi on substitue le brome par un groupe acétoxy avant d'effectuer une hydrolyse basique (selon Sala et al. [36]).

Le tableau suivant permet de comparer les trois méthodes au niveau du rendement global.

Voie N°	Succession des étapes	Rendement approximatif
1	1→2→3→4→5→6	29 %
2	1→7→8→9→10→6	17 %
3	1→11→5→6	55 %

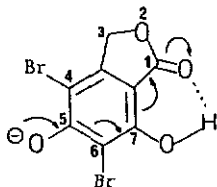
Il est indiscutable que la troisième voie de synthèse (voie du dibromo orsellinate de méthyle non protégé) représente le meilleur moyen d'obtenir le phtalide 6 avec un bon rendement. De plus, cette voie nécessite un nombre minimal d'étapes et, puisqu'on isole 11 pur, il n'est pas nécessaire de travailler avec des mélanges de produits.

Le plus surprenant dans cette voie est que l'on puisse bromer le méthyle en ortho de la fonction ester de 1 sans avoir à protéger les fonctions phénoliques (→11, 76 %). En tous cas, nous n'observons pas la formation de produits secondaires importants ou de dimères comme lors des essais de photobromation du β-orsellinate de méthyle non protégé.

Après hydrolyse neutre à reflux du tribromo ester 11 au moyen d'un mélange eau/dioxane (→5, 86 %) et débromation à l'aide de l'alliage nickel-aluminium dans NaOH aq. à 0 °C, on obtient sans difficultés le dihydroxy-5,7 phtalide (6)(84 %).

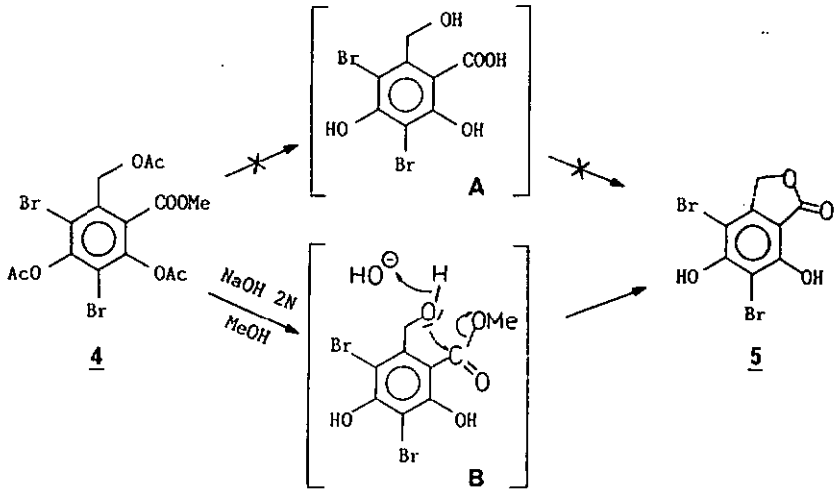
10-4-17 Précisions sur certaines étapes

Le phtalide (5) est soluble dans une solution aqueuse de NaHCO_3 (5 %). Il est probable que les phénols soient rendus plus acides par la présence du cycle lactonique. La délocalisation de la charge négative qui apparaît lors de la déprotonation peut se faire non seulement sur le cycle benzénique, mais aussi sur le carbonyle du cycle lactonique, par exemple:

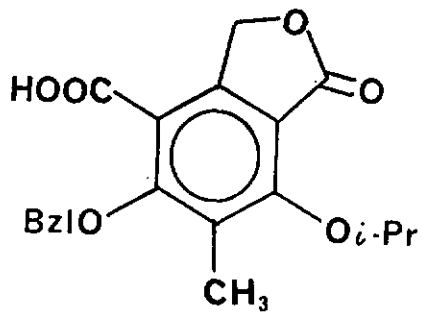


En outre, il est certain que le manque de réactivité du phénol en position 7, dû à la formation d'un pont H avec le carbonyle du cycle lactonique, est compensé par une augmentation de l'acidité provenant de la désactivation du cycle aromatique par les atomes de brome [33].

Puisqu'on obtient le dibromo orsellinate de méthyle (1) (et non l'acide correspondant) comme produit secondaire lors de l'hydrolyse du mélange (4+2), on peut dire que le mécanisme de formation du phtalide ne passe pas par l'intermédiaire acide(A). L'agitation à température ambiante pendant 2 heures dans NaOH 2N ne suffit pas à saponifier l'ester méthylique. Les conditions d'hydrolyse basique permettent par contre d'obtenir l'intermédiaire (B)(saponification des trois esters acétates). Par analogie à la référence [71; p. 366], nous proposons le mécanisme suivant pour la formation du dibromo phtalide (5)(cyclisation et obtention de la lactone catalysée par OH^- ; réaction de transestérification intramoléculaire):



SYNTHESE DE L'ACIDE-4-(BENZYLOXY)-5-ISOPROPOXY-7-METHYL-6-ISOBENZOFURAN-1 (3H)-ONE



10-5 SYNTHESE DE L'ACIDE-4-(BENZYLOXY)-5-ISOPROPOXY-7-METHYL-6-ISOBENZOFURAN-1(3H)-ONE (45)

La majorité des depsidonea comportant un cycle hydroxyphtalide possède en R⁴ un groupe méthyle, hydroxyméthyle ou acétoxyméthyle (cf. structure et liste des depaidones p.131). De ce fait, il serait souhaitable de mettre au point une méthode de synthèse convenable du phtalide 45 ayant en position 6 un méthyle (ce méthyle se retrouverait ensuite en R⁴ dans la depsidone). Rappelons que, d'une manière générale, les phtalides s'obtiennent par hydrolyse d'un γ -bromo ou d'un γ -acétoxy ester. On a ainsi essayé de synthétiser en premier lieu le dihydroxy-5,7 méthyl-6 phtalide 22 à partir du β -orsellinate de méthyle 18, lequel est d'abord protégé puis photobromé. L'ensemble des travaux entrepris est résumé dans le schéma 2.

En ce qui concerne la photobromation, il s'agit de savoir comment l'agent de bromation se comporte vis-à-vis du β -orsellinate de méthyle protégé puisque celui-ci possède deux méthyles susceptibles d'être photobromés :

La photobromation du β -orsellinate diisopropylé 19 avec un équivalent de NBS est exclusivement orientée en position 3. Elle conduit à l'ester 19' à partir duquel il est impossible de former un phtalide. Par contre, la photobromation avec un équivalent de Br₂ du β -orsellinate diacétylé 20 (obtenu par acétylation du β -orsellinate de méthyle 18) conduit à un mélange de quatre produits : la substance de départ 20 (~35 %), le produit monobromé en position 3 (21X~25 %), monobromé en position 6 (21Y~30 %) et dibromé (21Z~10 %). L'hydrolyse neutre du mélange permet l'obtention de 22. Le rendement pour obtenir 22 à partir de 20 est seulement de 19,7 %. C'est pourquoi on a tenté d'autres voies pour améliorer ce résultat.

Avec deux équivalents de NBS, on a isolé en majorité (rdt : 51 %) le produit dibromé 23. Un essai d'hydrolyse neutre (eau/dioxane) à partir de 23, en vue d'obtenir un phtalide, a toutefois échoué.

Les hydrolyses neutre et basique du produit tétracétylé 24 (obtenu par substitution du produit dibromé 23 [36]) ne produisent pas non plus une lactonisation.

Avec trois équivalents de NBS, on a exclusivement récupéré le tribromo ester 25 (72 %).

Dans l'espoir d'obtenir une lactonisation, nous hydrolysons le γ -bromo ester 25 dans des conditions neutres, basiques ou acides. D'une manière générale, on observe qu'il se forme effectivement plusieurs produits d'hydrolyse, mais ceux-ci sont minoritaires face à la dégradation du milieu réactionnel. Les seuls produits d'hydrolyse qu'on peut isoler sans qu'il y ait formation du cycle lactonique sont le γ -hydroxy ester 26 et l'aldéhyde 27.

Un essai de lactonisation de l'ester 25 en absence de conditions hydrolytiques et catalysé par du silicagel, comparable à la synthèse de γ -butyrolactones par lactonisation de γ -halo-esters selon Tsuboi et al. [72], ne donne également aucun résultat convaincant. On décide alors de substituer le brome du méthyle en position 6 par un groupe acétoxy selon la méthode de Sala et al. [36]. On obtient l'ester triacétylé 28.

D'une manière semblable, mais en utilisant NaOH dans DMF ou DMSO au lieu de CH_3COONa , nous cherchons à synthétiser le γ -hydroxy ester 26 déjà isolé. Toutefois la réaction n'est pas très sélective. La meilleure façon d'obtenir le composé 26 consiste à hydrolyser l'ester triacétylé 28 en milieu légèrement basique (eau/dioxane, imidazole pH = 9). On ne peut malheureusement pas poursuivre l'hydrolyse de 26 en espérant obtenir une lactonisation sans retrouver des conditions de dégradation identiques à celles déjà observées.

Par réduction du groupe dibromométhyle (position 3) du composé 28 en groupe méthyle, il devrait maintenant être possible de former le phtalide par hydrolyse. Les premiers essais de réduction par hydrogénation catalytique (H_2 -Pd/C, alliage Ni-Al en milieu acide) ne permettent pourtant pas d'isoler l'ester 29.

Schéma 2

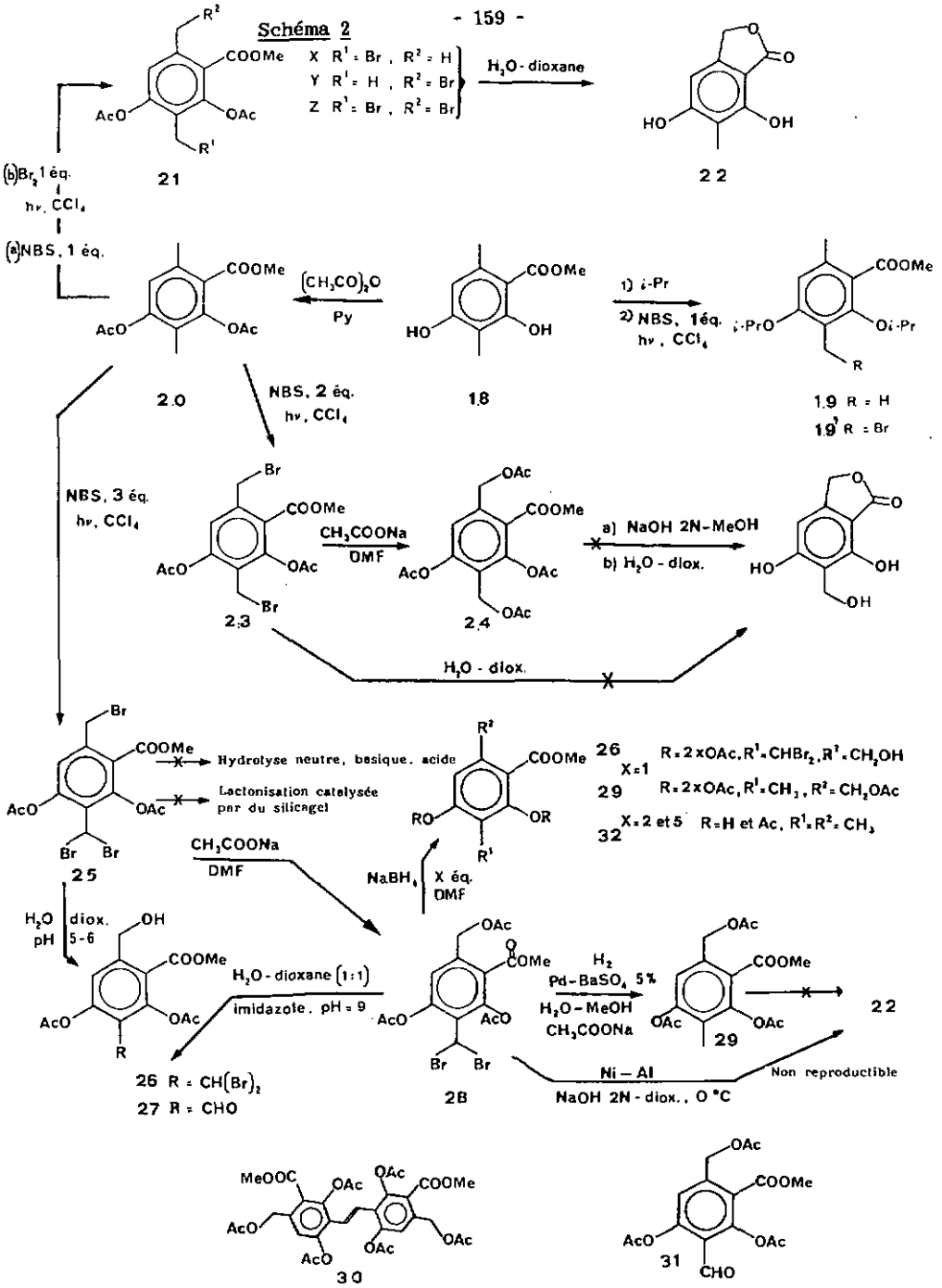
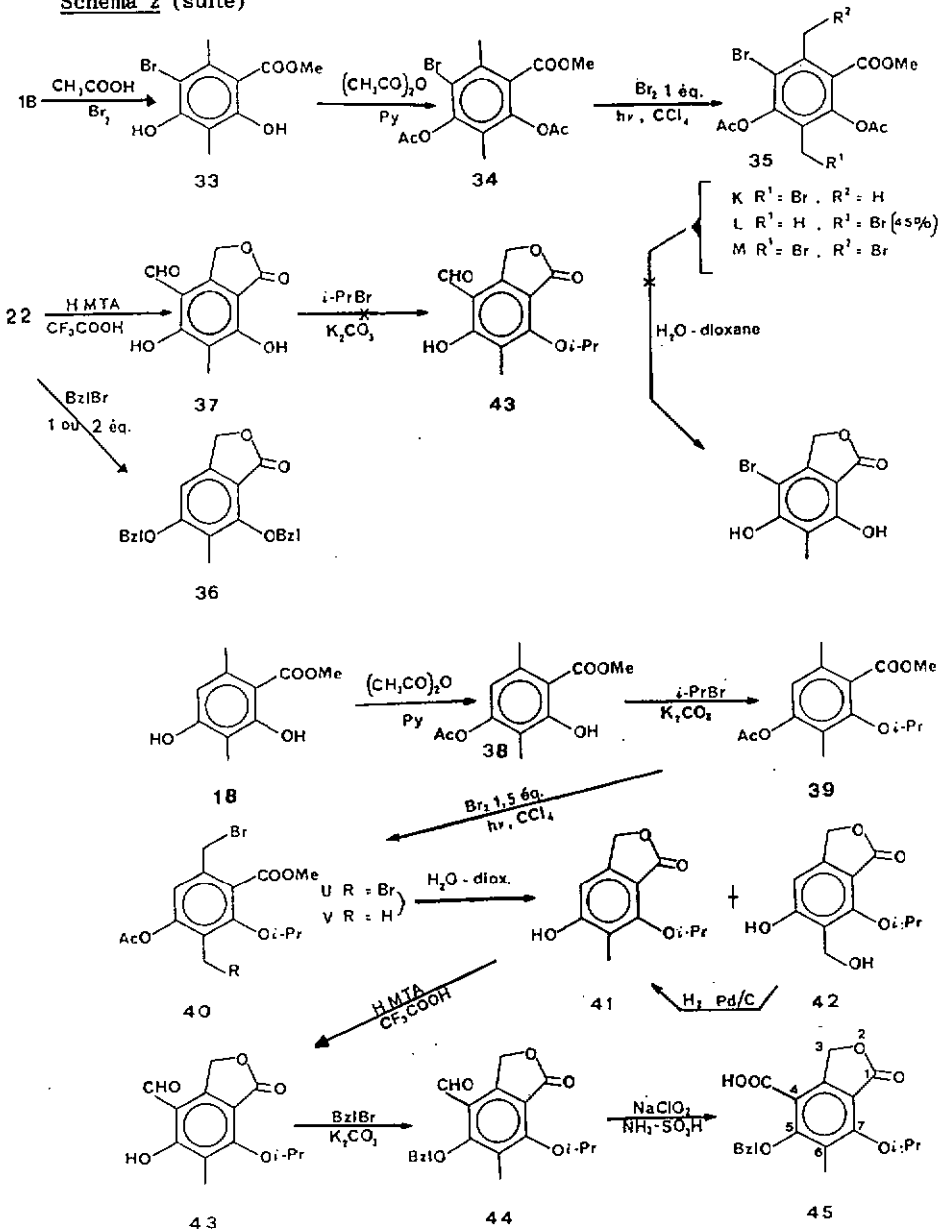


Schéma 2 (suite)



Grâce à une réduction au moyen d'alliage nickel-aluminium dans NaOH à 0 °C, on récupère le dihydroxy-5,7 méthyl-6 phtalide 22, la synthèse reste toutefois non reproductible. La réduction d'un composé organique halogéné peut également se faire par le borohydure de sodium. Le réducteur NaBH₄ ne touche en principe pas les autres groupes fonctionnels. Comme solvant, on utilise le DMF, le DMSO ou le diglyme (solvants polaires aprotiques). Le mécanisme est du type S_N2 ($RX + BH_4^- \rightarrow RH + X^- + BH_3$) [73-76].

Avec un équivalent de NaBH₄ dans le DMF, on observe qu'il se forme effectivement l'ester 29, mais le produit majoritaire obtenu est le γ-hydroxy ester 26. Avec deux à cinq équivalents de NaBH₄, la réduction se poursuit et on isole le diméthyl-3,6 résorcylate de méthyle monoacétylé 32. Finalement, le composé 28 est hydrogéné efficacement en ester 29 au moyen de Pd-BaSO₄ en présence de méthanol aqueux et d'acétate de sodium [77]. Nous notons la formation de deux produits secondaires : un dimère 30 et un aldéhyde 31.

Une autre méthode permet également d'aboutir à l'ester 29 à partir de 28. Il s'agit d'une réduction par NaBH₄ catalysée dans le méthanol par PdCl₂ [78]. La réaction a toutefois un très faible rendement. Signalons que le groupe dibromométhyle de 28 doit pouvoir être réduit en aldéhyde 31 par traitement avec AgClO₄ dans du THF aqueux et en présence de 2,4,6-collidine [79]. On n'isole cependant pas l'aldéhyde 31 pur, car la réaction engendre un grand nombre de produits secondaires.

A partir de l'ester 29 on cherche à obtenir le phtalide 22. On procède selon la méthode classique (Sala et al. [36]) par hydrolyse alcaline méthanolique, mais le composé 22 n'est pas isolé. Deux autres essais effectués dans des conditions plus douces (K₂CO₃ 5 %/MeOH et H₂O/MeOH, imidazole) ne permettent pas non plus d'obtenir le dihydroxy-5,7 méthyl-6 phtalide (22).

Une dernière tentative d'amélioration du rendement pour l'obtention des phtalides a été effectuée :

Par bromation polaire du β -orsellinate de méthyle (18) dans le CH_3COOH (\rightarrow 33) on cherche à influencer favorablement la photobromation du méthyle en position 6. L'analyse RMN- ^1H du mélange résultant de la photobromation de 34 (obtenu par acétylation de 33), montre, en effet, que le produit photobromé en γ de l'ester (35L) représente environ 45 % du mélange. Toutefois l'hydrolyse neutre (eau/dioxane) du mélange 35 n'a pas permis d'isoler le phtalide recherché.

A ce stade et malgré son faible rendement (19,7 %), la seule voie envisageable pour l'obtention de 22 est : $20 \rightarrow 21 \rightarrow 22$.

Dans le produit final (45) il est indispensable que le groupe isopropyle protège le phénol en position 7 et que le groupe benzyle protège le phénol en position 5. Une inversion ne saurait être tolérable. Lors du couplage oxydatif pour former la depsidone, l'emplacement correct du groupe isopropyle permet de limiter la formation de produits secondaires et d'orienter favorablement la réaction.

On a donc essayé de former le phtalide monobenzylé en position 5 à partir du phtalide 22. Au cours des nombreux essais effectués, dans lesquels on a varié la vitesse d'adjonction du bromure de benzyle, la dilution, le solvant, la température, on n'a jamais isolé le phtalide monobenzylé. La réaction aboutissait toujours et dans toutes les conditions au produit dibenzylé 36. Le cycle lactonique n'a pas eu l'effet désactivant attendu sur le phénol en position 7.

Dans le but d'établir une différence dans la réactivité des 2 phénols, on formyle le phtalide 32 avec de l'hexaméthylènetétramine (HMTA) dans de l'acide trifluoroacétique pour obtenir l'aldéhyde 37 (70.7 %). Théoriquement, il devrait être possible de monoisopropyler le phtalide 37, puisque le phénol en position 5 est désactivé par la présence d'un pont hydrogène avec l'aldéhyde en position 4. Les nombreux essais effectués n'ont cependant pas permis d'isoler le composé 43, l'isopropylation étant non sélective. On part alors du β -orsellinate de méthyle acétylé en position 4 (38) pour introduire par la suite le groupe isopropyle à la position 2 voulue (\rightarrow 39).

Le composé 39 est ensuite photobromé avec 1.5 équivalent de brome dans du CCl_4 anhydre au moyen d'une lampe de 300 W. On obtient le mélange 40 composé de trois produits : non bromé, monobromé sur le méthyle en position 6 (40V) et dibromé (40U).

Le mélange 40 est directement hydrolysé dans une solution eau/dioxane. On obtient après purification deux composés possédant un cycle lactonique : le phtalide 41 et l'hydroxyméthyl phtalide 42. Ce dernier produit est facilement transformé en phtalide 41 par hydrogénolyse. Contrairement à ce que l'on observe lors de la synthèse du phtalide 22, on isole ici un hydroxyméthyl phtalide. Le composé dibromé 40U est dans ce cas le précurseur de l'hydroxyméthyl phtalide 42.

L'hydroxy-7-isopropoxy-5-méthyl-6-phtalide (41) est ensuite formylé avec de l'urotropine (HMTA) dans de l'acide trifluoroacétique (\rightarrow 43, 95 %). L'aldéhyde 43 est benzylé avec un excès de bromure de benzyle dans de l'acétone anhydre (\rightarrow 44) puis oxydé avec du chlorite de sodium dans un mélange eau/dioxane en présence d'un excès d'acide sulfamique pour obtenir l'acide-4-(benzyloxy)-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (45).

Partie expérimentale

10-5-1 Photobromation du diisopropoxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (19)

Sous N_2 , 3 g (10.71 mmol) de diisopropoxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (19) ($C_{16}H_{24}O_4$, PM : 280), 1.95 g (10.96 mmol, 1 éq.) de NBS fraîchement recristallisé et 180 ml de CCl_4 sec sont amenés à reflux par irradiation avec une lampe de 300 W. La solution est agitée à reflux pendant 30 minutes. La succinimide est éliminée par filtration et la phase organique est lavée avec $NaHCO_3$ 5 %, puis avec une solution sat. en NaCl.

Après séchage et élimination du solvant, on récupère une huile brune. L'analyse du spectre RMN- 1H révèle que l'on obtient quantitativement du bromométhyl-3 diisopropoxy-2,4 méthyl-6 benzoate de méthyle (19').

(19')- $C_{16}H_{23}BrO_4$, PM : 359.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 1.30 (d, $(CH_3)_2CH$, $J = 7Hz$), 1.40 (d, $(CH_3)_2CH$, $J = 7Hz$), 2.31 (s, CH_3-Ar), 3.89 (s, CH_3O), 4.38 (m, $CH(CH_3)_2$, $J = 7Hz$), 4.60 (s, $PhCH_2Br$), 4.65 (m, $CH(CH_3)_2$, $J = 7Hz$), 6.47 (s, H-Ar).

10-5-2 Synthèse du diacétoxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (20)

A une solution de 30 g (0.153 mmol) de dihydroxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (18) (=diméthyl-3,6 résorcylate de méthyle, = β -orcinolcarboxylate de méthyle, $C_{10}H_{12}O_4$, PM : 196) dans 150 ml de pyridine distillée sèche, on ajoute, sous N_2 , 52.2 g (0.512 mmol) d'anhydride acétique sec. Le mélange est chauffé à 90 °C pendant 4h 15.

On dilue dans l'éther et on lave avec HCl 2N. Les phases aqueuses sont reextraites avec de l'éther.

On réunit les phases organiques qui sont lavées avec une solution sat. en NaCl. La phase étherée est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis évaporée à sec. On obtient 41.25 g (96 %) de produit diacétylé (4) blanc. P.f. : 86-87 °C. PM : 280.

RMN- ^1H (CDCl_3) : 1.97 (s, CH_3 -Ar en position 3), 2.31 (s, ArOAc), 2.34 (s, ArOAc), 2.38 (s, CH_3 -Ar en position 6), 3.90 (s, CH_3O), 6.88 (s, H-Ar).

Remarque : l'attribution correcte des ArCH_3 (positions 3 et 6) se fait en comparant les spectres de l'orsellinate de méthyle, du diméthyl-3,6 résorcilate de méthyle et du produit (20).

10-5-3 Photobromation du diacétoxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (20)

Sous N_2 , 27.85 g (0.1 mmol) de diacétoxy-2,4 diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (20) dissous dans 1300 ml de CCl_4 anhydre sont amenés à reflux par irradiation avec une lampe de 300 W. Une fois la solution à ébullition, on ajoute goutte à goutte et pendant 24 heures, 20.7 g (0.13 mmol, 6.6 ml, 1.3 éq.) de brome dilué dans 1300 ml de CCl_4 anhydre.

Le mélange réactionnel est maintenu encore pendant 2 heures à reflux. La solution est lavée avec NaHCO_3 5 %, puis avec une solution sat. en NaCl jusqu'à neutralité. Après séchage sur MgSO_2 et évaporation du CCl_4 , on récupère 37.55 g d'une huile jaune-brune. L'analyse du spectre RMN- ^1H révèle que l'huile est un mélange de 4 produits : 35 % de produit de départ (20), 30 % de composé monobromé en position 6 (21Y), 25 % de composé monobromé en position 3 (21X) et 10 % de produit dibromé (21Z).

Le mélange (21) est directement utilisé pour l'étape suivante, car les Rf des différents isomères sont très proches dans les nombreux solvants ou mélanges de solvants utilisés.

10-5-4 Synthèse du dihydroxy-5,7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (22)

35.15 g d'huile (mélange 21) sont dissous dans 1300 ml de dioxane et 1050 ml d'eau (10:8). La solution est chauffée à reflux et sous agitation pendant 20 heures, puis filtrée à chaud afin d'éliminer les produits de dégradation.

Le dioxane est éliminé et la phase aqueuse est ensuite traitée avec 20 ml de NaOH 2N et agitée pendant 2 heures 20 °C (hydrolyse des groupes acétyle).

A PH acide, le β -orsellinate de méthyle (18) précipite majoritairement. Il est filtré et lavé avec un peu d'AcOEt : on obtient 5 g de (18). La solution est extraite à l'AcOEt, lequel est lavé avec une solution sat. en NaCl, séché sur $MgSO_4$ et évaporé. On récupère 9.7 g d'un solide brun-jaune qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (ligroïne/éther/ $CHCl_3$ / CH_3COOH 40:40:19:1). La première substance éluee correspond au produit (18) : 2.5 g. Le deuxième produit est le phtalide 22 : 3.3 g (19.7 % à partir de 18) P.f. : 221-223 ($C_9H_8O_4$, PM : 180.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 2.12 (s, CH_3 -Ar), 5.17 (s, CH_2 lactone), 6.49 (s, H-Ar), 7.78 (s, ArOH), 9.20 (large, ArOH).

MS [m/e, (%)] : 181 ($M^+ + 1$, 6), 180 (M^+ , 64), 179 ($M^+ - 1$, 11), 163 (11), 162 (100), 152 (6), 151 (67), 144 (2), 134 (9), 122 (5), 106 (4).

IR (cm^{-1}) : 3460 vs, 3280 vs, 1730 vs, 1628 vs, 1609 vs, 1501 ϵ , 1460 ϵ , 1441 ϵ , 1400 ϵ , 1340 vs, 1280 vs, 1260 vs, 1246 vs, 1193 a, 1112 vs, 1090 vs, 1050 s, 1009 vs, 962 ϵ , 838 ϵ , 780 s, 745 m, 730 m, 709 ϵ , 651 m, 558 m.

10-5-5 Synthèse du diacétoxy-2,4-bis(bromométhyl)-3,6 benzoate de méthyle (23)

Sous N_2 , 2 g (7.14 mmol) de diacétoxy-2,4-diméthyl-6 benzoate de méthyle (20), 2.7 g (15 mmol, 2 équ.) de NBS fraîchement recristallisé et 100 ml de CCl_4 sont amenés à reflux par irradiation avec une lampe de 300 W. La solution est agitée à reflux pendant 1 heure. La succinimide est éliminée par filtration et le CCl_4 est lavé avec $NaHCO_3$ 5 %, puis avec une solution sat. en NaCl.

Après séchage et élimination du solvant, on isole 1.5 g d'une huile brune. L'adjonction d'éthanol froid permet la précipitation du produit majoritaire de la réaction, en l'occurrence le diacétoxy-2,4-bis(bromométhyl)-3,6 benzoate de méthyle (23) qui est isolé par filtration. On obtient 0.8 g (51 %) de (23) sous forme de cristaux blancs.

P.f. : 109-111 °C. $C_{14}H_{14}Br_2O_6$, PM : 438.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 2.39 (s, ArOAc), 2.42 (s, ArOAc), 3.97 (s, CH_3O), 4.35 (s, $PhCH_2Br$ en position 3), 4.69 (s, $PhCH_2Br$ en position 6), 7.26 (s, H-Ar).

10-5-6 Synthèse du bis(acétoxyméthyl)-3,6 diacétoxy-2,4 benzoate de méthyle (24)

1.3 g (3 mmol) d'ester dibromé (23), 2.9 g (35 mmol, excès) d'acétate de sodium sec et 30 ml de DMF anhydre sont agités sous N_2 à température ambiante pendant 24 heures.

La solution est acidifiée avec HCl 2N et extraite à l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl, puis séchée sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 1.2 g d'huile jaune. $C_{18}H_{20}O_{10}$, PM : 396.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2.01 et 2.11 (2xs, 2xOAc), 2.34 et 2.38 (2xs, 2xOAc), 3.91(s, CH₃O), 5.1 et 5.28 (2xs, 2xPhCH₂O), 7.21 (s, H-Ar)

10-5-7 Essai d'hydrolyse neutre du dibromo ester (23)

On dissout 0.35 g (0.8 mmol) du dibromo ester (23) dans 40 ml d'un mélange (1:1) eau/dioxane et on chauffe à reflux pendant env. 48 heures.

On dilue avec de l'eau et on extrait à l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl, séchée puis évaporée. L'analyse ¹H-NMR du mélange brut obtenu indique qu'on n'a pas isolé de phtalide. Le cycle lactonique ne s'est pas formé car on observe un signal RMN-¹H à environ 4 ppm caractéristique du méthyle de la fonction ester (ArCOOMe).

10-5-8 Synthèse du diacétoxy-2,4-(dibromo)méthyl-3-bromométhyl-6 benzoate de méthyle (25)

Sous N₂, 12 g (42.86 mmol) d'ester diacétylé (20), 7.65 g (42.98 mmol, 1 équ.) de NBS fraîchement recristallisée et 600 ml de CCl₄ sec sont amenés à reflux par irradiation avec une lampe de 300 W. La solution est agitée à reflux pendant 45 minutes.

Ensuite, on ajoute un deuxième équivalent de NBS (+7.65 g) et on chauffe à reflux pendant 45 minutes. On additionne le troisième équivalent de NBS (soit au total 22.95 g, 128.93 mmol, 3 équ.) et on agite encore à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on élimine la succinimide par filtration et le CCl₄ est lavé avec NaHCO₃ 5 %, puis avec une solution sat. en NaCl.

Après séchage sur $MgSO_4$ et filtration, le CCl_4 est évaporé à sec. On obtient une huile jaunâtre et par adjonction d'éther froid, le produit précipite. On récupère 15.9 g (72 %) d'ester tribromé (25).

P.f. : 105-106 °C. $C_{14}H_{13}Br_3O_6$, PM : 517.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 2.38 (s, ArOAc), 2.45 (s, ArOAc), 3.97 (s, CH_3O), 4.33 (s, $PhCH_2Br$), 7.18 (s, H-Ar), 7.88 (s, $PhCH(Br)_2$). MS (ionisation chimique, NH_3) : 535 ($M^+ + 18$).

10-5-9 Essais d'hydrolyse du tribromo ester (25)

a) Hydrolyse neutre : (i) 0.3 g (0.58 mmol) du tribromo ester (25) sont chauffés à reflux dans 30 ml d'un mélange (1:1) eau/dioxane pendant 8 heures. On maintient le pH à 5-6 par l'adjonction régulière de quelques gouttes d'une solution de $NaHCO_3$.

Après 3 heures de chauffage, le produit (26) est majoritaire. Après 8 heures, le composé (27) devient majoritaire, mais des produits (25) et (26) accompagnés des substances de dégradation (env. polymères) sont toujours présents.

Après acidification, les produits d'hydrolyse sont extraits à l'éther, lavés avec une solution sat. en $NaCl$, puis séchés sur $MgSO_4$. En évaporant le solvant on obtient un résidu légèrement huileux, jaunâtre, qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (toluène/dioxane/sc. acétique, 900:100:25).

(26) + Discétoxy-2,4-(dibromo)méthyl-3-hydroxyméthyl-6 benzate de méthyle, $C_{14}H_{14}Br_2O_7$, PM : 454.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2.08 (s, ArOAc), 2.33 (s, ArOAc), 3.92 (s, CH₃O), 5.10 (s, PhCH₂OH), 7.25 (s, H-Ar), 7.63 (s, PhCH(Br)₂). MS (ionisation chimique, NH₃) : 472 (M⁺+18).

27 → Diacétoxy-2,4-formyl-3-hydroxyméthyl-6 benzoate de méthyle,
C₁₄H₁₄O₈. PM : 310.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2.10 (s, ArOAc), 2.38 (s, ArOAc), 3.93 (s, CH₃O), 5.10 (s, PhCH₂OH), 7.38 (s, H-Ar), 10.08 (a, ArCHO).

On a tenté de poursuivre l'hydrolyse du γ-hydroxy ester (27) par chauffage à reflux dans un mélange (1:1) eau/dioxane pendant 6 heures. Le produit est complètement dégradé.

(ii) 0.3 g de tribromo ester (25) sont chauffés à reflux pendant 1h30 dans 40 ml d'un mélange (1:1) eau/dioxane auquel on ajoute 20 ml de tampon acétate. Le pH se maintient à env. 6.

On procède à l'extraction comme sous (i). On obtient en majorité le composé (27) dont l'hydrolyse passe par (26). La réaction est quantitative et plus rapide que par la méthode (i). En poursuivant le chauffage pendant 9 heures, le milieu se dégrade.

(iii) On a répété l'hydrolyse neutre comme sous (i) avec 0.3 g d'ester (25) dans 40 ml d'un mélange (1:1) eau/dioxane en agitant pendant 20 heures à température ambiante (pH=6). Le produit de départ reste inchangé.

b) Hydrolyse basique : (i) 0.1 g de tribromo ester (25) sont chauffés à reflux dans 20 ml de NaOH 2N. Le mélange devient rapidement brun et se dégrade.

(ii) Un essai similaire où l'on ajoute goutte à goutte NaOH 2N à une solution de 0.6 g d'ester (25) dans 30 ml de dioxane refroidi à 0 °C donne des résultats identiques.

c) Hydrolyse faiblement basique : (i) 0.2 g de tribromo ester (25), 20 ml de dioxane et 20 ml de NaHCO₃ 2 % sont agités à température ambiante pendant 20 heures. La réaction n'évolue que lentement.

(ii) 0.1 g de tribromo ester (25), 10 ml de MeOH et 10 ml de K₂CO₃ 5 % sont agités à température ambiante pendant 20 heures.

(iii) 0.2 g de tribromo ester (25), 0.276 g de K₂CO₃, 40 ml de dioxane et 1 ml d'eau sont agités à température ambiante pendant 20 heures. L'analyse par CCM indique que le produit de départ est encore présent. On chauffe alors le mélange à 70 °C afin d'accélérer l'évolution de la réaction.

(iv) 0.2 g de tribromo ester (25) sont ajoutés à chaud à un mélange de 10 ml H₂O, 10 ml dioxane et 0.2 g de K₂CO₃. La solution est chauffée à reflux pendant 3h 30.

(v) 0.2 g de tribromo ester (25) sont ajoutés à chaud à un mélange de 20 ml d'éthanol 50 % et 0.2 g de Na₂C₂O₄ (oxalate de sodium). La solution est chauffée à reflux pendant 3h 30.

(vi) 0.1 g de tribromo ester (25) sont chauffés à reflux dans 20 ml d'une solution Na₂CO₃ 10 % à laquelle on ajoute 10 ml de dioxane pour homogénéiser.

Résultats : d'une manière générale, il se forme plusieurs produits d'hydrolyse qui sont minoritaires par rapport à la dégradation du milieu réactionnel (rapide coloration brune, spot qui ne migre pas).

d) Hydrolyse acide : 1 g de tribromo ester (25) est additionné à chaud à un mélange de 20 ml de dioxane et de 20 ml de HCl 2N. La solution est chauffée à reflux pendant 5 heures. Il se forme initialement cinq produits d'hydrolyse, mais le rendement est trop faible par rapport aux produits de décomposition.

10-5-10 Essai de lactonisation du γ -bromo ester (25) catalysée par du silicagel

(i) 0.2 g d'ester tribromé 25, 0.1 g de gel de silice (Kieselgel 60 70-230 mesh, Merck séchée à 200 °C/12 mmHg pendant 5 heures) et 50 ml de xylène sec sont chauffés à reflux pendant une nuit.

On note l'apparition d'un nouveau produit, mais le produit de départ est encore présent. On rajoute du gel de silice en excès et on continue à chauffer à reflux.

Après refroidissement, le gel de silice est éliminé par filtration et le xylène est évaporé. Le spectre RMN-¹H du résidu brut comprend au moins quatre substances, dont les majoritaires sont celles qui contiennent une fonction ester (ArCOOMe).

10-5-11 Synthèse du diacétoxy-2,4-acétoxyméthyl-6-(dibromo)méthyl-3 benzoate de méthyle (28)

5.2 g (10.06 mmol) d'ester tribromé (25), 10 g (122 mmol, excès) d'acétate de sodium sec et 100 ml de DMF anhydre sont agités sous N₂ à température ambiante pendant 4 heures. La solution est versée dans de l'eau froide, acidifiée avec HCl 2N et extraite à l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl, puis séchée sur MgSO₄.

Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 4.7 g d'une masse jaunâtre. Celle-ci est purifiée par lavage à froid avec de l'éthanol. On récupère 4.1 g (82 %) d'ester triacétylé (28) sous forme de solide blanc.

P.f. : 138-137 °C. $C_{16}H_{16}Br_2O_8$, PM : 496.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 2.02 (s, $PhCH_2OAc$), 2.33 (s, $ArOAc$), 2.40 (s, $ArOAc$), 3.97 (s, CH_3O), 5.07 (s, $PhCH_2OAc$), 7.15 (s, H-Ar), 7.83 (s, $PhCH(Br)_2$). MS (ionisation chimique, NH_3) : 514 ($M^+ + 18$).

Essais complémentaires :

a) On a tenté de poursuivre la substitution des bromes par des groupes acétoxy en réalisant la même réaction à chaud : 0.4 g de tribromo ester (25), 1.5 g d'acétate de sodium et 20 ml de DMF sec sont chauffés à 100 °C sous agitation. Les prélèvements indiquent qu'il se forme d'abord le produit acétylé (28). Ensuite la réaction évolue vers d'autres produits minoritaires, tandis que le milieu se dégrade en majorité.

b) Selon un mécanisme analogue à la réaction (25) + (28), on a cherché à synthétiser le γ -hydroxy ester (26) à partir de (25) :

(i) 0.25 g de tribromo ester (25), 0.2 g de NaOH, 20 ml de DMF et quelques grains de tamis moléculaire sont agités pendant 20 heures. Le mélange devient rapidement brun foncé; celui-ci est encore chauffé à 100 °C pendant quelques heures.

(ii) 0.2 g de tribromo ester (25), 0.2 g de NaOH, 20 ml de DMSO et quelques grains de tamis moléculaire sont agités à température ambiante pendant 25 heures. Le mélange devient rapidement brun foncé.

L'analyse par CCM et par RMN- 1H du résidu obtenu après extraction (AcOEt) indique qu'il se forme effectivement l'ester (26), mais la réaction n'est pas sélective (produits de dégradation, produits minoritaires de réaction, produit de départ).

10-5-12 Hydrolyse neutre du γ -acétoxy ester (28)

Synthèse du diacétoxy-2,4-(dibromo)méthyl-3-hydroxyméthyl-6
benzoate de méthyle (26)

La meilleure façon d'obtenir le diacétyloxy-2,4-(dibromo)méthyl-3-hydroxy-méthyl-6 benzoate de méthyle (26) consiste à hydrolyser l'ester (28) : à 0.23 g de (28), on ajoute 100 ml d'eau/dioxane (1:1) et 1 g d'imidazole (pH = 9). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on acidifie avec HCl 2N jusqu'à pH = 4.

On extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl, séchée puis évaporée. On récupère le produit (26) sous forme d'une huile jaunâtre qui cristallise (analyse de (26) : cf. p.169).

En ajoutant au mélange initial 100 ml d'eau/méthanol (1:1) et en agitant à température ambiante pendant 7 heures (pH = 8), on retrouve le composé (26). La réaction est toutefois plus lente et incomplète.

10-5-13 Essais de réduction du γ -acétoxy ester (28)

(i) A une solution de 1 g d'ester acétylé (28) dans 100 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute 0.3 g de Pd/C à 10 %. Le mélange est agité dans une atmosphère de 5 bars d'hydrogène à température ambiante pendant 15 heures.

La suspension est filtrée sur Millipore et le filtrat est concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (toluène/dioxane/ac. acétique, 900:100:25). On retrouve le produit de départ à 85-90 %.

(ii) A une solution de 0.1 g d'ester acétylé (28) dans un mélange de 25 ml de dioxane et 30 ml de HCl 2N, on ajoute deux pointes de spatule d'alliage de nickel-aluminium. Le mélange réactionnel est agité pendant 45 minutes à température ambiante.

Après extraction à l'AcOEt, lavage avec une solution sat. en NaCl, séchage sur $MgSO_4$ et élimination du solvant, on isole (30) par recristallisation (AcOEt/ligroïne).

10-5-14 Synthèse non reproductible du dihydroxy-5,7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one phtalide (22) à partir de 28

A une solution d'environ 0.3 g (0.60 mmol) d'ester triacétylé (28) dans un mélange de 100 ml de dioxane et 100 ml de NaOH 2N refroidi à 0 °C, on ajoute 2 pointes de spatule d'alliage de nickel-aluminium. La solution est agitée à 0 °C pendant environ 20 minutes.

La suspension est filtrée sur Büchner. Le filtrat est acidifié avec HCl 2N et extrait à l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl. Après séchage et élimination du solvant, nous récupérons quelques mg du phtalide 22.

10-5-15 Réduction du γ -acétoxy ester (28) par le borohydrure de sodium

(i) Avec un équivalent de $NaBH_4$: on met sous N_2 0.5 g (1 mmol) d'ester triacétylé (28) et 0.04 g (1 mmol, 1 équ.) de $NaBH_4$. On refroidit à 0 °C et on ajoute 40 ml de DMF sec froid. Le mélange est agité pendant 1 heure, puis on laisse évoluer à température ambiante pendant 1h 30.

Le produit majoritaire obtenu est le γ -hydroxy ester (26). Il se forme également l'ester (29) (cf. p. 177).

(ii) Avec deux équivalents de $NaBH_4$: à 1 g (2 mmol) d'ester triacétylé (28) dans 40 ml de DMF sec, on ajoute, goutte à goutte sous N_2 , en 45 minutes, une solution de 0.16 g (4.2 mmol, 2 équ.) de $NaBH_4$ dans 40 ml de DMF sec. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 45 minutes et traité comme sous (iv).

(iii) Essai similaire à (ii) mais en utilisant DMSO comme solvant.

(iv) Avec cinq équivalents de NaBH_4 : à 0.6 g (15.8 mmol, 5 éq.) de NaBH_4 dissous dans 80 ml de DMF sec, on ajoute, goutte à goutte sous N_2 , une solution de 1.5 g (3 mmol) d'ester triacétylé (28) dans 20 ml de DMF sec. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante.

On extrait à l'AcOEt lequel est lavé abondamment avec de l'eau, puis avec une solution sat. en NaCl. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient une huile qui cristallise dans un mélange CH_2Cl_2 /ligroïne.

Résultats des essais (ii)-(iv) : le produit majoritaire est le diméthyl-3,6-résorcyrate de méthyle monoacétylé (32). On déprotège ce dernier par hydrolyse rapide en milieu basique (NaOH 2N) à froid et on obtient ainsi le diméthyl-3,6-résorcyrate de méthyle (18).

10-5-16 Synthèse du diacétoxy-2,4-acétoxyméthyl-6-méthyl-3 benzoate de méthyle (29)

A une suspension de 1g de Pd-BaSO₄ à (5 %) dans 250 ml d'eau, on ajoute une solution de 4.5 g (9.07 mmol) d'ester triacétylé (28) et de 2.23 g (27.20 mmol, 3 éq.) d'acétate de sodium dans 500 ml de méthanol. Le mélange est agité sous 1.5 bars d'hydrogène à température ambiante pendant 2 heures (consommation : env. 0.6 bars).

La suspension est filtrée sur Millipore et le filtrat est concentré. On dilue le résidu dans de l'eau et on extrait à l'AcOEt. La phase organique est lavée avec NaHCO_3 5 %, puis avec une solution sat. en NaCl. Après séchage sur MgSO_4 et élimination du solvant, on obtient 3.5 g d'huile jaune-orange.

Celle-ci contient en majorité l'ester (29). Comme produit secondaire, on trouve des traces de l'aldéhyde 31. L'adjonction d'éthanol froid permet la précipitation d'un troisième produit : 350 mg (6 %) du dimère (30) sous forme de poudre blanchâtre.

(30) \longrightarrow C₃₂H₃₂O₁₆, PM : 672.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2.02 (s, PhCH₂OAc), 2.33 (s, 2xArOAc), 2.38 (s, 2xArOAc), 3.93 (s, 2xCH₃O), 5.07 (s, PhCH₂OAc), 7.20 (s, H-Ar), 7.33 (s, PhCH=CHPh). MS (m/e) : 672 (M⁺).

L'ester (29) est purifié par chromatographie sur gel de silice (CHCl₃/ligroïne, 1:1). Après recristallisation (AcOEt/ligroïne), on récupère 2.1 g (67 %) de (29).

P.f. : 82-83 °C. C₁₆H₁₈O₈, PM : 338.

RMN-¹H (CDCl₃) : 1.99 (s, PhCH₂OAc), 2.30 (s, ArOAc), 2.33 (s, ArOAc), 2.41 (s, CH₃-Ar), 3.88 (s, CH₃O), 5.02 (s, PhCH₂OAc), 6.95 (s, H-Ar). MS [m/e, (%)] : 338 (M⁺, 1), 307 (2), 296 (13), 254 (3), 236 (14), 205 (4), 194 (100), 179 (10), 162 (57), 134 (4).

10-5-17 Essais d'obtention du dihydroxy-5,7-méthyl-6 isobenzofuran-1(3H)-one (22) par hydrolyse de l'ester (29)

(i) 3 g du mélange brut contenant l'ester 29, le dimère 30 et l'aldéhyde 31 sont dissous dans 80 ml de méthanol. On ajoute lentement 80 ml de NaOH 2N et la solution est agitée pendant 1 heure à température ambiante.

Une moitié du mélange réactionnel (80 ml) est acidifiée et le précipité brun qui se forme est isolé par filtration. La phase aqueuse acide est ensuite extraite à l'AcOEt.

L'analyse par CCM du précipité et de la phase organique n'indique pas la présence du phtalide (22). L'autre moitié du mélange (80 ml) est agitée pendant 2h 30 à température ambiante, mais la situation reste inchangée.

(ii) 0.3 g (0.89 mmol) de l'ester (29) pur sont dissous dans 12 ml de méthanol. On ajoute lentement 12 ml de NaOH 2N et la solution est agitée pendant 40 minutes à température ambiante. Situation analogue à (i).

(iii) 50 mg (0.15 mmol) d'ester (29), 10 ml de méthanol et 10 ml de K_2CO_3 5 % sont agités à température ambiante pendant 2 heures. Le phtalide (22) ne se forme pas.

(iv) Un mélange de 50 mg (0.15 mmol) d'ester (29), 10 ml d'eau désionisée, 10 ml de méthanol et 50 mg d'imidazole est agité à température ambiante pendant 3 heures. L'analyse par CCM de quelques prélèvements réguliers, indique que la situation d'hydrolyse est analogue au cas (i).

10-5-18 Synthèse du bromo-5-dihydroxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (33)

A 10 g (51 mmol) de β -orsellinate de méthyle (18) dissous dans 250 ml d'acide acétique on ajoute, goutte à goutte et sous agitation, 2.6 ml (51 mmol, 1 éq.) de brome dilué dans 20 ml d'acide acétique.

Le produit bromé est insoluble dans l'acide acétique et précipite. Il est filtré et lavé avec un peu d'eau. Après séchage on récupère 13 g (92.6 %) de dihydroxy-2,4-diméthyl-3,6-bromo-5 benzoate de méthyle (33).

P.f. : 83 °C. $C_{10}H_{11}BrO_4$, PM : 275.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 2.2 (s, CH_3 -Ar), 2.65 (s, CH_3 -Ar), 3.97 (s, CH_3O), 6.2 (s, ArOH), 11.66 (s, ArOH).

MS [m/e, (%)] : 274, 276 (M¹, 33.7), 242, 244 (100), 214, 216 (95.5), 186 (14.6), 107 (18.5), 77 (25.3).

10-5-19 Synthèse du diacétoxy-2,4-bromo-5-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (34)

A une solution de 13 g (47 mmol) de bromo-5-dihydroxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (33) dans 17 ml de pyridine anhydre, on ajoute, sous N₂, 14.53 g (140 mmol, 13,4 ml, 3 éq.) d'anhydride acétique sec. Le mélange est chauffé à 90 °C pendant 4 heures, dilué dans l'éther et lavé avec HCl 2N.

La phase aqueuse est reextraite avec de petites quantités d'éther, lequel est lavé avec une solution sat. en NaCl, séché sur MgSO₄, filtré puis évaporé à sec. On obtient 14.7 g (86.7 %) du produit acétylé 12.

P.f. 86 °C. C₁₄H₁₅BrO₆, PM : 359.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2.02 (s, CH₃-Ar), 2.3, 2.4 (s, 2xArOAc), 2.43 (s, CH₃-Ar), 3.92 (s, CH₃O).

10-5-20 Photobromation du diacétoxy-2,4-bromo-5-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (34)

4 g (11 mmol) du composé bromé 34 dissous dans 60 ml de CCl₄ anhydre est amené à reflux sous N₂ par irradiation avec une lampe de 300 W. Une fois la solution à ébullition on ajoute, goutte à goutte et pendant 2 heures, 1.78 g (11 mmol, 0.6 ml, 1 éq.) de brome dilué dans 10 ml de CCl₄ anhydre. Le mélange est maintenu encore pendant 1 heure à reflux.

La solution est diluée dans de l'AcOEt, lavée avec du NaHCO₃ 5 % puis avec une solution sat. en NaCl, séchée sur MgSO₄ et évaporée. On récupère 4.55 g d'une huile jaune (35).

L'analyse RMN-¹H du mélange nous révèle qu'il est composé d'environ 30 % de produit de départ (34), de 45 % de produit monobromé en 6 (35 L), de 15 % de produit monobromé en 3 (35 K) et de 10 % de produit dibromé (35 M).

Essais de lactonisation des produits contenus dans le mélange (35)

0.5 g d'huile 35 dissous dans 13 ml de dioxane et 8 ml d'eau sont chauffés à reflux pendant 19 heures. Un contrôle sur CCM met en évidence la dégradation de notre produit et l'absence de phtalide.

10-5-21 Essais de monobenzoylation du dihydroxy-5,7 méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (22) Obtention du bis(benzoyloxy)-5,7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (36)

(i) A une solution de 0.9 g (5 mmol) de phtalide (22), 0.76 g (5.5 mmol, 1.1 éq.) de K₂CO₃ sec et 20 ml d'acétone anhydre, on ajoute, sous N₂ et goutte à goutte, 0.85 g (5 mmol, 0.59 ml, 1 éq.) de bromure de benzyloxy dilué dans 5 ml d'acétone anhydre. La solution est chauffée à 70 °C pendant 24 heures.

Après acidification avec HCl 2N, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de K₂CO₃ 5 % puis avec une solution sat. en NaCl, jusqu'à neutralité. Après séchage sur MgSO₄, élimination du solvant et recristallisation dans l'AcOEt, on récupère 1.35 g (80 %) de produit 36.

P.f. : 118. C₂₁H₁₆O₄. PM : 332.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2.14 (s, CH₃-Ar), 5.16, 5.2, 5.28, (3xs, 2xPhCH₂O, CH₂ lactone), 6.71 (s, H-Ar), 7.41 (m, 10H arom.) MS [m/e (%)] : 360 (M⁺, 4), 269 (M⁺-91, 2), 181 (3), 91 (100).

(ii) Plusieurs essais ont encore été effectués en variant la dilution, la vitesse d'adjonction du bromure de benzyle, la température, (20 °C, 0 °C, -20 °C), le solvant (DMF ou acétone anhydre), et le temps de la réaction. Ils ont néanmoins tous abouti à la formation du composé dibenzylé (36). Il n'y a eu aucune sélectivité et on n'a jamais obtenu de composé monobenzylé.

10-5-22 Synthèse du formyl-4-dihydroxy-5,7-méthyl-6 isobenzofuran-1(3H)-one (37)

2.5 g (14 mmol) de phtalide 22, 2.3 g (16 mmol, 1.1 éq.) de HMTA et 41 ml d'acide trifluoroacétique sont mélangés sous azote et chauffés à reflux pendant 15 heures. On distille, sous N₂ et sous vide, l'acide trifluoroacétique. A la pâte restante on ajoute sous agitation 85 ml d'eau et on chauffe pendant 6 heures à 60 °C. Le produit formylé précipite lentement. Il est filtré et lavé avec un peu d'eau. On récupère 2.05 g (70.5 %) d'aldéhyde 37 pur.

P.f. : 220 °C déc. C₁₀H₈O₅, PM : 208.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2.15 (s, CH₃-Ar), 5.6 (s, CH₂ lactone), 9.85 (s, ArCHO), 12.2 (s, ArOH) MS [m/e, (%)] : 208 (M⁺, 63), 190 (9), 179 (17), 164 (40), 151 (16), 36 (100).

10-5-23 Synthèse de l'acétoxy-4-isopropoxy-2-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (39).

A une solution de 42 g (0.215 mmol) de dihydroxy-4,6-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (18) dans 33 ml de pyridine anhydre, on ajoute, sous

N₂, 22.1 g (0.215 mmol, 23.8 ml, 1 éq.) d'anhydride acétique sec. Le mélange est chauffé à 90 °C pendant 15 heures.

On dilue dans l'éther on lave avec HCl 2N, puis avec une solution sat. en NaCl. On sèche sur MgSO₄, on filtre et évapore le solvant. On récupère 51.2 g de produit acétylé 38 sous forme d'une huile.

Le produit brut est mis en solution avec 41.4 g (0.3 mmol, 1,4 éq.) de K₂CO₃ anhydre dans 300 ml de DMF sec. On ajoute, sous N₂, 3.7 g (0.3 mmol, 1,4 éq.) de bromure d'isopropyle. Le mélange est agité à 50-60 °C pendant 24 heures.

La suspension est acidifiée avec HCl 2N et extraite à l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl jusqu'à neutralité, séchée et évaporée. On obtient env. 60 g d'huile.

C₁₅H₂₀O₅, PM : 280

RMN-¹H (CDCl₃) : 1.25 (d, (CH₃)₂CH), 2.06 (s, CH₃-Ar), 2.28 (s, CH₃-Ar), 2.31 (s, ArOAc), 3.91 (s, CH₃O), 4.15 (m, CH(CH₃)₂), 6.7 (s, H-Ar).

10-5-24 Photobromation de l'acétoxy-4-isopropoxy-2-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (39)

Sous N₂ 10 g (0.035 mmol) d'acétoxy-4-isopropoxy-2-diméthyl-3,6 benzoate de méthyle (39) dissous dans 300 ml de CCl₄ anhydre sont amenés à reflux par irradiation avec une lampe de 300 W. Une fois la solution à ébullition, on ajoute, goutte à goutte et pendant 6 heures, 8.56 g (0.054 mmol, 2.8 ml, 1.5 éq.) de brome dilué dans 200 ml de CCl₄ anhydre. Le mélange est encore maintenu à reflux pendant 2 heures.

Le mélange est lavé avec une solution de NaHCO_3 5 %, puis avec une solution sat. en NaCl jusqu'à neutralité, séché sur MgSO_4 et évaporé. On récupère 12.9 g d'huile jaune-brune composée de trois produits : le produit de départ (39), le composé monobromé en 6 (40 V) et le composé dibromé (40 U).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Br}$ (40 V), PM : 35. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Br}_2$ (40 U) PM : 438

10-5-25 Synthèse du hydroxy-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (41)

11.5 g d'huile (mélange 40) sont dissous dans 340 ml de dioxane et 280 ml d'eau (solution 10:8) et chauffés à reflux et sous agitation pendant 24 heures.

Après élimination du dioxane, la solution est extraite à l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl , séchée sur MgSO_4 et évaporée. On récupère 7.9 g d'huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (ligroïne/éther/ CH_2Cl_2 / CH_3COOH 47:40:10:3). Les seuls produits obtenus qui comportent un cycle isotonique sont : 0.7 g d'hydroxy-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (41). 0.4 g d'hydroxy-5-hydroxyméthyl-6-isopropoxy-7-isobenzofuran-1(3H)-one (42).

Composé (41) :

P.f. : 205 °C. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$, PM : 222

RMN- ^1H (CDCl_3) : 1.35 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.2 (s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 4.86 (m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.16 (s, CH_2 lactone), 6.64 (s, H-Ar). MS [m/e, (%)] : 222 (M^+ , 4.5), 180 ($\text{M}^+-42, 56$), 160 (100), 151 (44).

Composé (42):

P.f. : 210 °C. C₁₂H₁₄O₅, PM : 238

RMN-¹H (CDCl₃) : 1.32 (d, (CH₃)₂CH), 4.91 (m, CH(CH₃)₂), 4.96 (s, PhCH₂OH), 5.16 (s, CH₂ lactone), 6.65 (s, H-Ar). MS [m/e, (%)] : 238 (M⁺, 2), 237 (M⁺-1, 4.5), 220 (M⁺-18, 3), 195 (M⁺-43, 18), 178 (100), 149 (34), 122 (18).

10-5-26 Hydrogénation de l'hydroxy-5-hydroxyméthyl-6-isopropoxy-7-isobenzofuran-1(3H)-one (42)

0.4 g de phtalide (42), 0.4 g de palladium sur charbon et 100 ml d'AcOEt anhydre sont agités sous 5 bars d'hydrogène pendant 18 heures. Le palladium sur charbon est filtré sur millipore. Après élimination du solvant, on récupère 0.35 g (95 %) du produit (41).

On a obtenu au total 1.05 g du phtalide (41), ce qui représente sur deux étapes (à partir de 39) un rendement global de 14.8 %.

10-5-27 Synthèse du formyl-4-hydroxy-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (43)

0.7 g (3.15 mmol) du phtalide (41), 0.6 g (3.6 mmol, 1.15 éq.) d'urotropine (HMTA) sont chauffés sous N₂ à 70 °C pendant une nuit dans 15 ml d'acide trifluoroacétique.

On distille l'acide trifluoroacétique sous vide et on hydrolyse en ajoutant 40 ml d'eau. Le mélange est agité pendant 2 heures à 60 °C. Après refroidissement, l'aldéhyde est extrait à l'éther et la phase organique est lavée avec une solution sat. en NaCl jusqu'à neutralité.

Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant, on obtient 0.75 g (95 %) de formyl-4-hydroxy-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (43).

P.f. : 126 °C (AcOEt). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$, PM : 250.

RMN- ^1H (CDCl_3) : 1.36 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.17 (s, CH_3Ar), 5.1 (m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.51 (s, CH_2 lactone), 9.9 (s, ArCHO), 12.11 (s, ArOH)

10-5-28 Synthèse du (benzyloxy)-5-formyl-4-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (44)

0.7 g (2.8 mmol) du phtalide (43), 0.57 g (3.36 mmol, 0.4 ml, 1.2 éq.) de bromure de benzyle, 0.6 g (4.2 mmol, 1.5 éq.) de K_2CO_3 anhydre et 30 ml d'acétone anhydre sont chauffés à reflux sous N_2 pendant 4 heures.

Une fois le mélange refroidi, on filtre le K_2CO_3 et on ajoute de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis avec une solution saturée en NaCl; elle est séchée sur MgSO_4 et évaporée.

Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther/ CHCl_3 /ligroïne/AcOH 10:6:6:1). On récupère finalement 0.25 g (26.3 %) de (benzyloxy)-5-formyl-4-isopropoxy-7-méthyl-6 isobenzofuran-1(3H)-one (44).

P.f. : 112 °C. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$, PM : 340.

RMN- ^1H (CDCl_3) : 1.38 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.28 (s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 5.08 (s, PhOCH_2), 5.2 (m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.48 (s, CH_2 lactone), 7.42 (m, 5H arom.), 10.15 (s, ArCHO). MS [m/e, (%)] : 340 (M^+ , 0.2), 298 (M^+ , 6.7), 269 (4.9), 207 (5.3), 91 (100).

10-5-29 Synthèse de l'acide-4-(benzyloxy)-5-isopropoxy-7-méthyl-6-isobenzofuran-1(3H)-one (45)

0.1 g (0.294 mmol) du phtalide (44), 0.17 g (1.75 mmol, 6 équ.) d'acide sulfamique sont ajoutés à 6 ml d'un mélange eau/dioxane (1:2). On additionne, goutte à goutte, une solution de 0.05 g (0.55 mmol, 1.9 équ.) de chlorite de sodium technique (80 %) dans 3 ml d'eau. L'addition terminée, on laisse réagir pendant 2 heures.

Après adjonction de 20 ml d'eau, la solution est extraite à l'AcOEt. La phase organique est neutralisée par lavage avec une solution saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄ et évaporée. On obtient 0.1 g (env. 100 %) de l'acide 45.

P.f. : 117 °C. C₂₀H₂₀O₆, PM : 356.

RMN-¹H (CDCl₃) : 1.38 (d, (CH₃)₂CH), 2.3 (s, CH₃-Ar), 5.08 (s, PhOCH₂), 5.15 (m, CH(CH₃)₂), 5.53 (s, CH₂ lactone), 7.47 (m, 5H arom.). MS [m/e, (%)] : 356 (M⁺, 0.4), 314 (3), 207 (4), 178 (3), 91 (100).

10-5-30 Discussion

Lors de la photobromation du diméthyl-3,6 résorcyolate de méthyle protégé, on constate que le groupe protecteur (i-Pr ou Ac) a, outre son rôle de protection de la fonction phénolique, un effet orientateur. Dans le diphenol 18 par exemple, les isopropyles orientent la bromation exclusivement en position 3, tandis que les groupements acétyles rendent équivalent les deux méthyles susceptibles d'être photobromés. On obtient ainsi, dans le dernier cas, un mélange de produits. On joue ici sur l'effet électronique (donneur, accepteur) du groupe protecteur.

L'effet désactivant des groupes acétyles sur la position 3 ne suffit donc pas pour permettre la photobromation complète du méthyle en position 6. Le rendement de 20 à partir de 18 reste médiocre (env. 18 %). Tous les essais effectués par la suite cherchaient à améliorer ce résultat. Quelques-unes de ces tentatives nécessitent un certain nombre de commentaires accompagnés parfois d'une interrogation.

L'échec des essais de lactonisation du diacétoxy-2,4-bis(bromométhyl)-3,6 benzoate de méthyle (23) et du diacétoxy-2,4-bis(acétoxyméthyl)-3,6 benzoate de méthyle (24) est surprenant. En effet, l'hydrolyse du mélange 40 contenant un produit (40 U) très proche des produits 23 et 24 aboutit à des phthalides. La présence d'un groupe isopropyle à la place d'un acétyle comme protecteur d'un des phénols paraît insuffisante pour expliquer ce résultat.

On a aussi essayé de former le phthalide par hydrolyse du γ -bromo ester 25 en variant les conditions réactionnelles (acidité du milieu, température, ordre d'adjonction des réactifs) sans pour autant observer de lactonisation. Dans des conditions neutres, les résultats sont médiocres, car on n'a jamais pu éviter la dégradation du milieu lors de l'hydrolyse. La synthèse de 27 avec un bon rendement a ainsi échoué.

En milieu basique, le composé 25 se dégrade très rapidement. Il est probable que le groupe dibromométhyle soit hydrolysé en aldéhyde et que celui-ci ne supporte pas les conditions alcalines (Cannizzaro par exemple).

Dans des conditions faiblement basiques ou acides, le tribromo 25 ne donne aucun produit d'hydrolyse majoritaire. Si on laisse évoluer la réaction plus longtemps, il y a dégradation du milieu. C'est pourquoi on a synthétisé l'ester triacétylé 28. Par réduction du groupe dibromométhyle en méthyle suivie d'une hydrolyse du γ -acétoxy ester, on pensait qu'il était possible de former facilement le phtalide 22. Si la réduction a posé quelques problèmes, on a toutefois trouvé une voie de synthèse de l'ester 29 ($H_2/Pd-BaSO_4$, $H_2O/MeOH$, CH_3COONa).

Lors d'un essai de réduction de 28 au moyen d'alliage de Ni-Al dans NaOH à 0 °C, on a isolé le phtalide 22, mais la synthèse reste non reproductible. Les nombreuses variations des conditions réactionnelles (quantité de produit, réactifs, solvant, température, changement de l'ordre d'adjonction, solubilisation préalable dans du dioxane) n'ont pas permis d'obtenir à nouveau le phtalide 22.

La réduction de l'ester 28 au moyen de $NaBH_4$ conduit aussi à 29, mais les groupes acétyles ne résistent pas aux conditions réductrices: ainsi le groupe dibromométhyle est réduit en méthyle, mais simultanément le groupe acétoxy méthyle est réduit en alcool benzylique, qui est ensuite réduit en méthyle. De même, une des fonctions phénols est déprotégée par NBH_4 (+ 32).

On est surpris de constater que l'hydrolyse basique du γ -acétoxy ester 29 ne permet pas d'isoler le phtalide 22. Il s'agit pourtant d'une réaction analogue à l'hydrolyse qui conduit au dihydroxy-5,7 phtalide (6) à partir de 10. Il paraît improbable que le méthyle supplémentaire en position 6 dans le produit 29 empêche la réaction d'évoluer correctement. On ne saisit pas les causes qui conduisent à l'échec de cette étape.

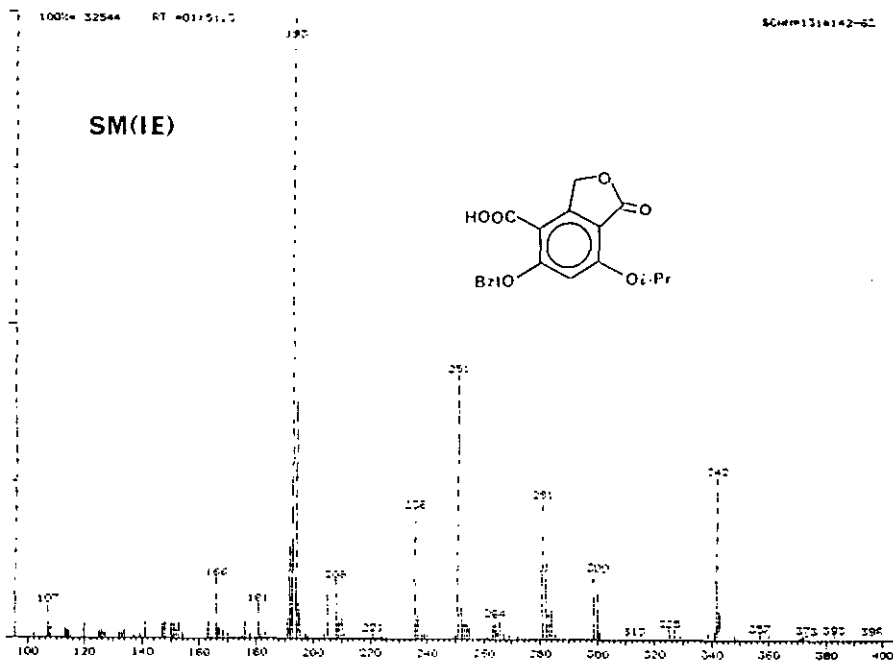
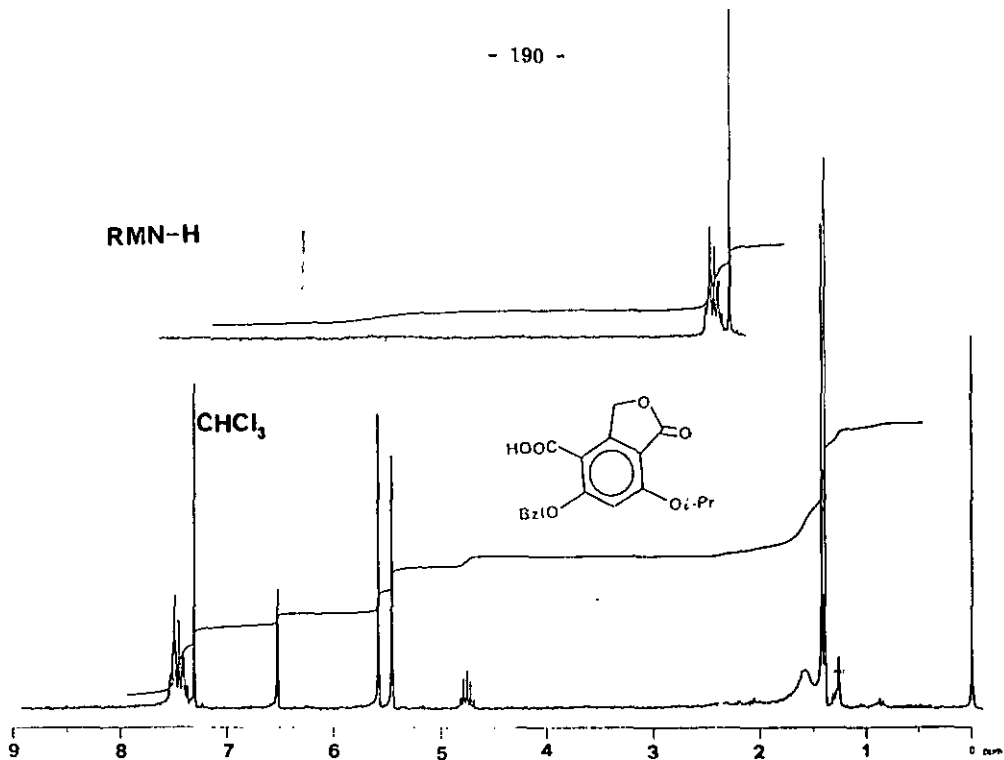
L'échec de l'hydrolyse du mélange 35 est tout autant peu compréhensible. En effet, il est difficile d'expliquer pourquoi un brome substitué sur le cycle benzénique empêche la formation du cycle lactonique. Ceci est d'autant plus étonnant que certaines études cinétiques réalisées par J. F. Bunnet [61] mettent en évidence l'effet stérique positif du brome en cette position lors de l'hydrolyse de certains γ -hydroxy acides.

En ce qui concerne la photobromation du composé 34, on constate que la présence d'un brome en position 5 favorise tout de même la bromation du méthyle en position 6. L'analyse RMN-¹H nous révèle la présence d'environ 45 % de composé bromé sur le méthyl en position 6 (composé 35 L) contre 30 % lorsque le brome du cycle aromatique n'active pas cette position (composé 21 Y).

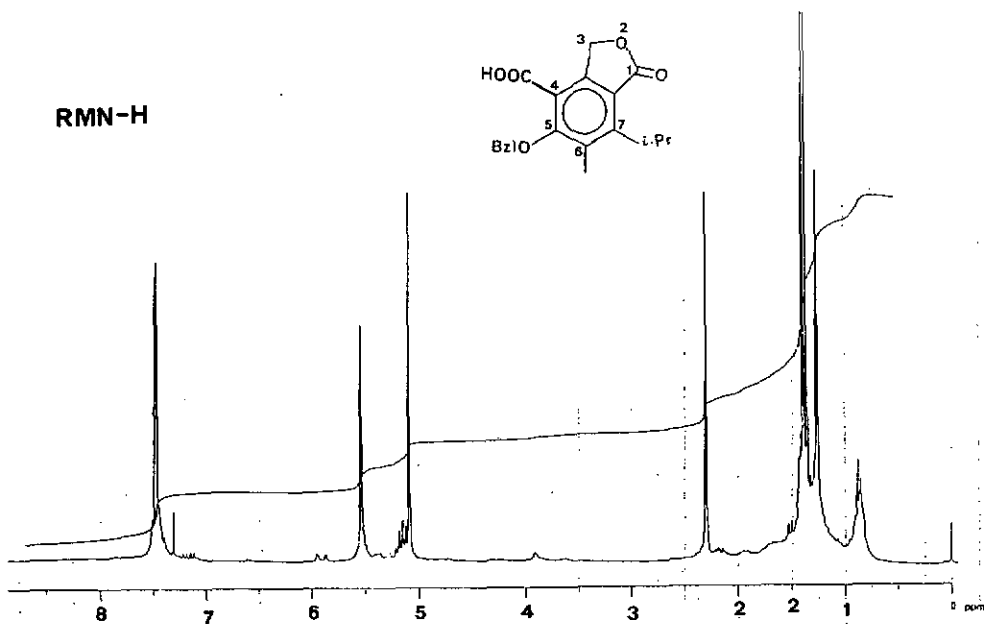
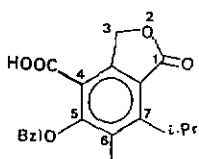
L'effet désactivant du carbonyle sur le phénol en position 7 dans le phtalide 22 semble négligeable. La situation figée du cycle affaiblit l'interaction entre le carbonyle et le proton du phénol. Ceci expliquerait l'impossibilité à benzyler sélectivement le phénol en position 5.

Il est par contre difficile d'expliquer l'impossibilité à isopropyler, de manière sélective, le phénol en position 7 de l'aldéhyde 37. Le carbonyle en position 4 a une rotation libre et peut, en principe, former un pont d'hydrogène avec le phénol en position 5. Ceci bloque cette dernière position et devrait rendre plus réactif, à température ambiante, le phénol en position 7.

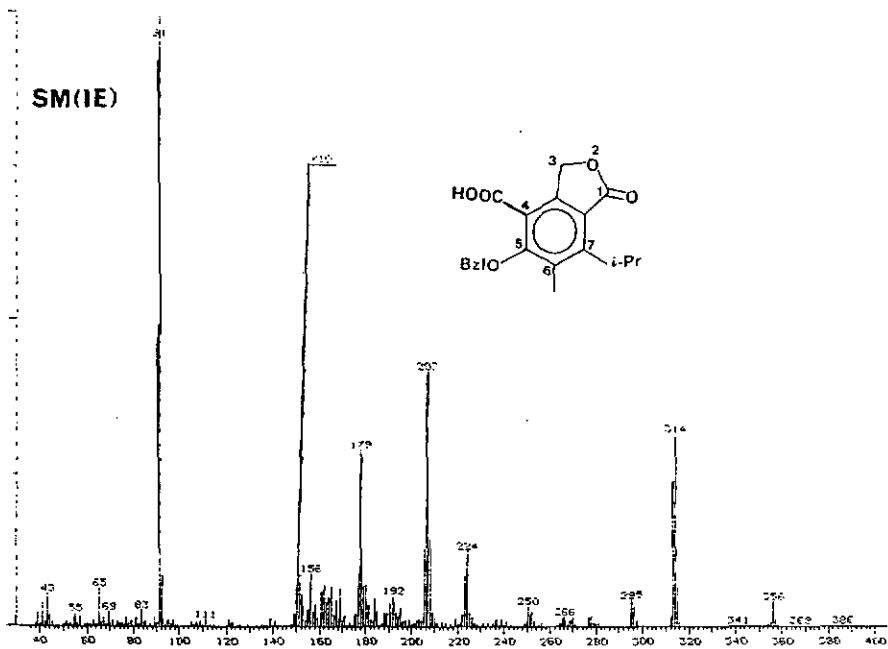
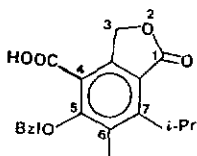
Ce sont ces dernières difficultés qui rendent nécessaire la protection du phénol avant la formation du phtalide. Le schéma réactionnel qui mène du produit 38 à l'acide 45 tient compte de cet impératif.



RMN-H

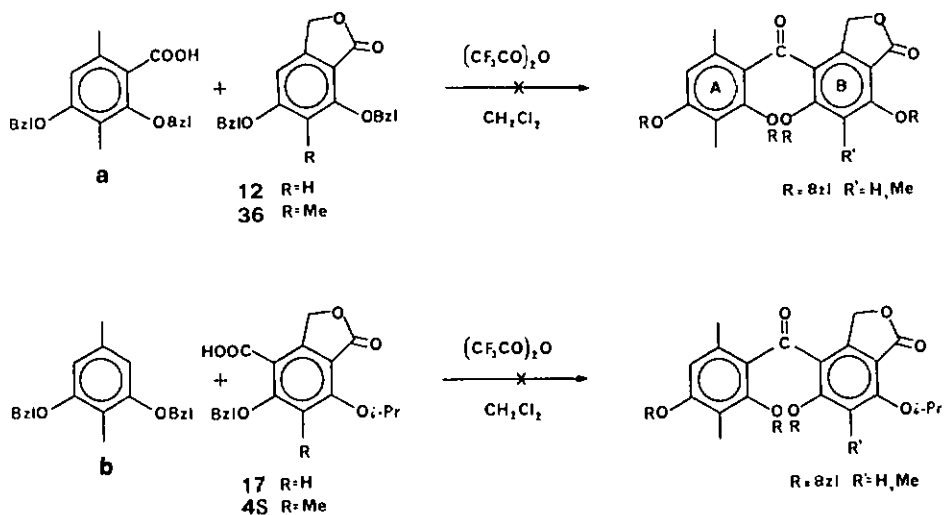


SM(IE)



10-6 ESSAIS DE SYNTHESE D'UNE BENZOPHENONE

Schéma 3



Nous avons d'abord essayé de synthétiser une benzophénone (précurseur d'une depsidone) par condensation de l'acide dibenzyloxy-2,4-diméthyl-3,6 benzoïque avec les phtalides dibenzylés 12 et 36 (la fonction acide se situe sur le cycle de l'unité A). A partir du diméthyl-3,6 résorcyrate de méthyle, l'acide bis(benzyloxy)-2,4-diméthyl-3,6 benzoïque (a) est obtenu par protection des fonctions phénoliques sous forme d'éthers benzyliques, suivie d'une saponification (cf. p. 131).

La réaction du type Friedel-Crafts, en présence d'anhydride trifluoroacétique n'a toutefois pas permis d'obtenir une benzophénone entre l'acide et les phtalides 12 et 36.

On s' alors cherché à condenser le bis(benzyloxy)-3,5-méthyl-4-toluène (b) avec les carboxy-phthalides 17 et 45. La fonction acide se situe cette fois sur le cycle B. La condensation ne s'est pas produite malgré les nombreuses variations des divers paramètres (température, solvant, ordre d'adjonction, concentration des produits et du réactif).

10-6-1 Mode opératoire type pour la synthèse des benzophénones

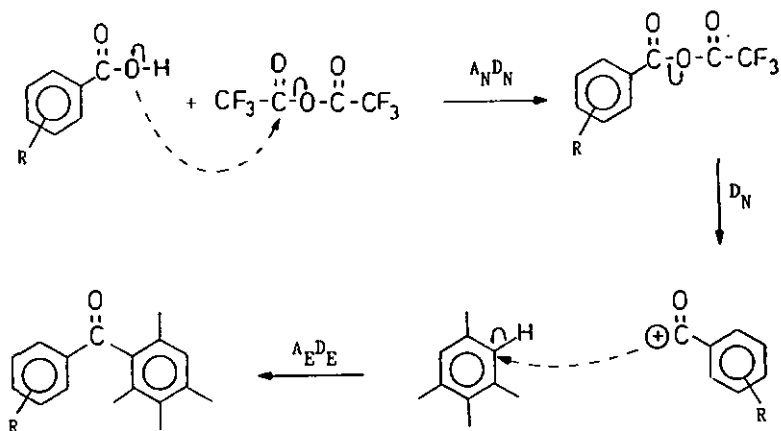
Une solution de 0.24 ml d'anhydride trifluoroacétique $(CF_3CO)_2O$ dans 0.4 ml de CH_2Cl_2 sec est additionnée lentement, à 0 °C, sous N_2 , à une suspension de 0.20 mmol, (1.1 éq.) d'acide dans 0.6 ml de CH_2Cl_2 anhydre. On laisse revenir à température ambiante et on ajoute, goutte à goutte, 0.19 mmol du produit nucléophile dilué dans 1 ml de CH_2Cl_2 sec.

La solution est ensuite agitée à température ambiante pendant 5 à 30 heures. Parfois il est nécessaire de rajouter du $(CF_3CO)_2O$ en cours de réaction.

Le mélange est versé dans l'eau froide et les produits sont extraits à l'éther.

10-6-2 Discussion

Le mécanisme de réaction lors de la synthèse des benzophénones est analogue à celui d'une condensation de Friedel-Crafts :

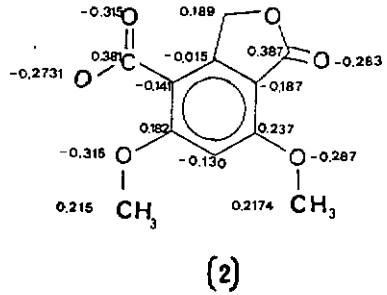
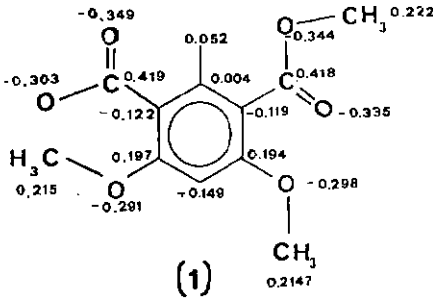


Le carbocation qui se forme attaque la position la moins encombrée et la plus activée du cycle (substitution électrophile). Dans les phthalides 12 et 36 il n'y a qu'une seule attaque envisageable, mais elle n'est pas très favorable.

C'est pourquoi, en accord avec de nombreux auteurs, nous avons introduit la fonction acide sur l'autre cycle aromatique de condensation (ce qui nécessite des étapes de synthèse supplémentaires). Nous avons ainsi synthétisé les acides 17 et 45 dont le carbocation aurait dû attaquer favorablement deux positions équivalentes du dibenzoyloxy-3,5-méthyl-4-toluène afin de former une benzophénone. Cependant aussi ce couplage n'a pas abouti.

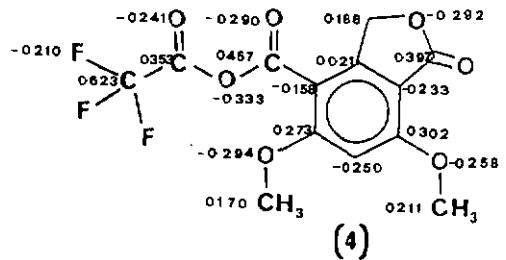
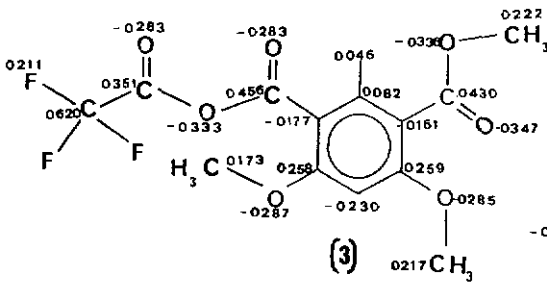
Des calculs donnant la répartition des charges des molécules 1 et 2 (2 est proche de 45) ont été réalisés par le programme MOPAC [80]. Ils mettent en évidence l'effet électroattracteur du cycle phthalide dans la molécule 2.

La substance 1 est très proche d'un autre intermédiaire fort efficace dans la formation d'une benzophénone lors de la synthèse du virensate de méthyle [cf. p. 103].



On pourrait avancer avec prudence, l'hypothèse selon laquelle la différence de réactivité entre les molécules 1 et 2 est due aux différences de densité de charge observées entre leurs groupes carboxyles. Il se peut, dans les mêmes conditions de réaction que 1, que l'acide 2 ne forme pas l'anhydride intermédiaire nécessaire à la suite de la réaction.

Néanmoins, si l'on suppose que l'anhydride 4 se forme, les charges des atomes concernés par la suite de la réaction sont alors très proches de celles de la molécule 3. Ce nivellement ne permet pas d'expliquer, à partir des charges, une éventuelle différence de réactivité entre les anhydrides 3 et 4.



10-7 ESSAI DE SYNTHÈSE D'UNE DEPSIDONE PAR REARRANGEMENT
DE SMILES D'UN DEPSIDE

Dans cette partie du travail, nous présentons la synthèse d'un depside comportant un cycle hydroxyphtalide (54). Il résulte de la condensation entre le phénol 53 et l'acide formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque (d) que nous avons préparé dans un travail précédent [45].

Le bis(benzyloxy)-5,7-hydroxy-4-isobenzofuran-1(3H)-one (53) est préparé à partir du dibromo-3,5-diméthoxy-2,4-méthyl-6-benzoate de méthyle (46) résultant de la diméthylation de l'orsellinate de méthyle.

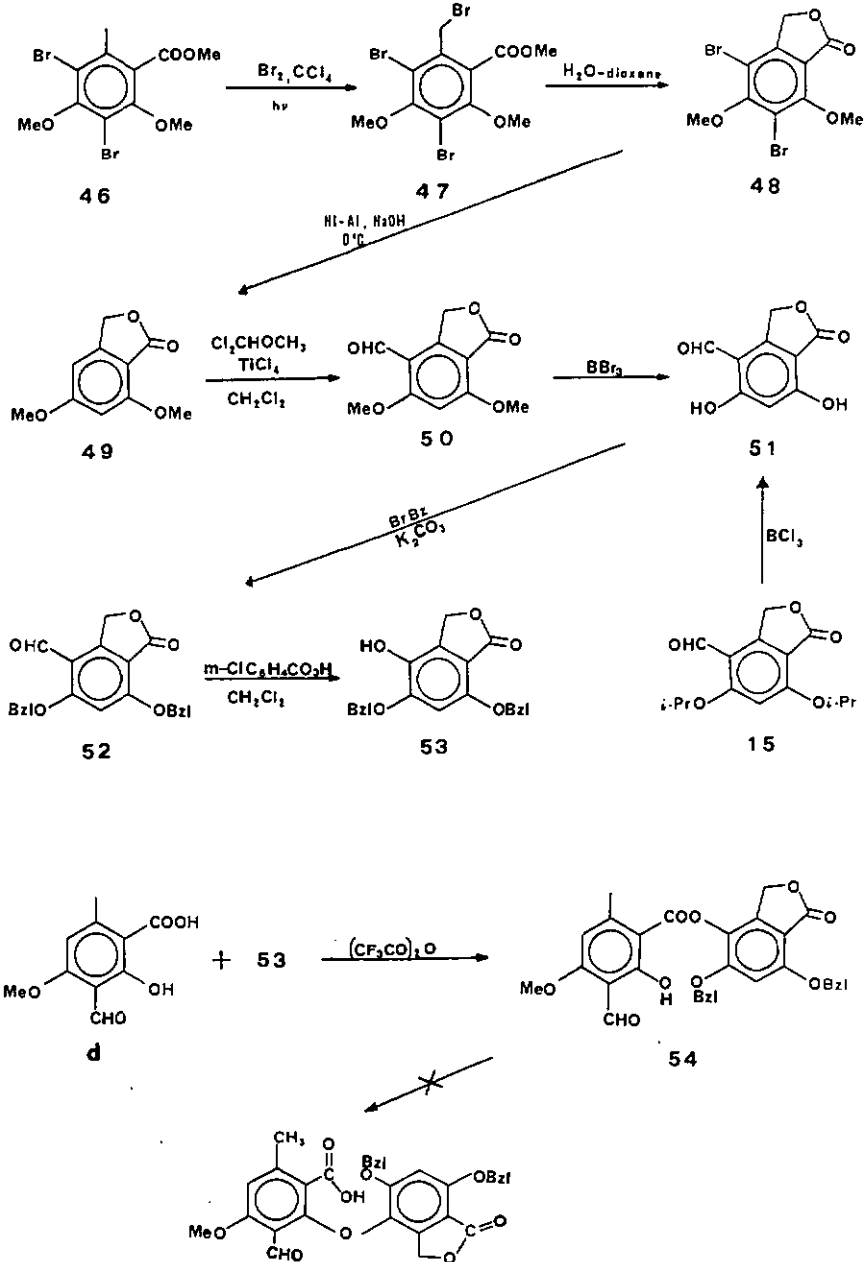
La photobromation de 46 avec 1.3 équivalents de Br₂ aboutit à l'ester tribromé 47. Ce dernier est cyclisé dans un mélange eau-dioxane pour former le dibromo-4,6-diméthoxy-5,7-isobenzofuran-1(3H)-one (48). La débromation de 48 avec le nickel de Raney dans le NaOH 2N conduit au phtalide 49. Par formylation sélective de 49 avec CHCl₂OCH₃ et TiCl₄ suivie d'une déméthylation totale au moyen de BBr₃, on obtient le dihydroxy-5,7-formyl-4-isobenzofuran-1(3H)-one (51). Cet aldéhyde peut aussi être préparé par désisopropylation avec BCl₃ du formyl-4-diisopropoxy-5,7-isobenzofuran-1(3H)(15).

La benzylation totale de 51 avec le bromure de benzyle suivie d'une oxydation de Baeyer-Villiger conduit au produit 53.

L'estérification dans l'anhydride trifluoroacétique entre l'acide formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque (d) et le phénol 53 donne le depside 54.

Les essais de réarrangement de Smiles du depside dans le DMSO avec le K₂CO₃ sont restés infructueux.

Schéma 4



10-7-1 Synthèse du dibromo-3,5-diméthoxy-2,4-méthyl-6 benzoate de méthyle (46)

Sous N₂, 84.8 g (0.61 mmol, 2.5 éq) de K₂CO₃ anhydre et 91.35 g (0.72 mmol, 2.9 éq) de diméthyl sulfate dans 100 ml d'acétone sec sont ajoutés à une solution de 85.7 g (0.25 mmol) de dibromo orsellinate de méthyle dans 600 ml d'acétone sec. Le mélange est agité et chauffé à 50 °C pendant 16 h.

Le K₂CO₃ est filtré sur Büchner et lavé à l'éther. Le filtrat est évaporé, redissous dans l'éther, lavé avec NaOH 2N puis avec une solution saturée de NaCl, séché sur MgSO₄ et évaporé. L'huile brune obtenue est filtrée sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 10:1). On obtient une huile légèrement jaunâtre, 80.7 g (87 %). C₁₁H₁₂Br₂O₄, PM : 368.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2.32 (s, CH₃-Ar), 3.90 (2x6, 2xCH₃O) 3.95 (s, CH₃O)

10-7-2 Synthèse du bromométhyl-6-dibromo-3,5-diméthoxy-2,4 benzoate de méthyle (47)

Sous N₂, 40.5 g (0.11 mmol) de dibromo-3,5-diméthoxy-2,4-méthyl-6 benzoate de méthyle et 1 ml de peroxyde de t-butyle dans 600 ml de CCl₄ anhydre sont amenés à reflux par irradiation avec une lampe de 300 W. Une solution de 22.5 g (7.2 ml, 0.14 mmol) de Br₂ dans 250 ml de CCl₄ est ajoutée, goutte à goutte, pendant 2h30. Le mélange est encore agité à reflux pendant 1 h. Après refroidissement, la phase organique est successivement lavée avec une solution de bisulfite de sodium, NaHCO₃, 5 % et une solution sat. de NaCl, puis séchée sur MgSO₄ et évaporée.

P.f. : 75-78 °C, C₁₁H₁₁Br₃O₄, PM : 447

RMN-¹H (CDCl₃) : 3.91 (2xs, 2xCH₃O), 4.0 (s, CH₃O)

10-7-3 Synthèse du dibromo-4,6-diméthoxy-5,7-isobenzofuran-1(3H)-one (48)

La totalité du produit brut 14 obtenu dans la photobromation précédente, est chauffée à reflux pendant 23h30 dans 500 ml d'un mélange eau/dioxane (1:1). Après évaporation du solvant, on obtient 33.8 (87 % à partir de 46) du phtalide 48. P.f. : 127-129 °C, C₁₀H₈Br₂O₄.

RMN-¹H (CDCl₃) : 4.0 (s, CH₃O), 4.17 (s, CHO), 5.15 (s, CH₂ lactone)

MS [m/e, (%)] : 354/352/350 (28/58/31); 336/334/332 (12/22/11)
325/323/321 (31/58/31); 308/306/304 (61/100/47)
295/293/291 (8/19/8), 278 (19); 265/263 (7,6)
251/253 (6/6); 243/241 (9/10); 227/225 (21/25)
215/213/211 (8/15/89)

10-7-4 Synthèse du diméthoxy-5,7-isobenzofuran-1(3H)-one (49)

A une solution de 74.4 g (0.21 mmol) de dibromo-4,6-diméthoxy-5,7 phtalide (48) dans 100 ml de NaOH 2N à 0 °C, on ajoute par petites quantités, 160 g d'alliage de nickel-aluminium. L'excès de mousse est contrôlé par adjonction de méthanol. Le mélange est agité toute la nuit.

Le nickel est filtré sur Büchner et le filtrat est acidifié avec HCl puis extrait avec de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée et évaporée : 16 g (39 %). P.f. : 149-150 °C, C₁₀H₁₀O₄, PM : 194.

RMN-¹H (CDCl₃) : 3.92 (s, CH₃O), 3.97 (s, CH₃O), 5.2 (s, CH₂ lactone), 6.47 (s, H-Ar), 6.52 (s, H-Ar)

10-7-5 Synthèse du diméthoxy-5,7-formyl-4-isobenzofuran-1(3H)-
one (50)

Sous N_2 , et à 0 °C, 86.6 ml (150 g, 0.78 mmol) de $TiCl_4$ dans 200 ml de CH_2Cl_2 sec sont ajoutés, goutte à goutte, pendant 1 h. à une solution de 24 g (0.124 mmol) de phtalide 49 et 66 ml (85.5 g, 0.75 mmol) de Cl_2CHOCH_3 dans 500 ml de CH_2Cl_2 sec.

Le mélange est agité pendant un jour à température ambiante puis hydrolysé dans 1000 ml de glace. La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Ensuite, les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution sat. de NaCl. Le produit qui précipite entre les deux phases est filtré sur Büchner et séché pendant un jour à l'étuve à vide : 9 g (33 %). $C_{11}H_{10}O_5$, PM : 222.

RMN- 1H ((D_6) DMSO) : 4.0 (s, CH_3O), 4.10 (s, OCH_3), 5.42 (s, CH_2 lactone), 6.87 (s, H-Ar), 10.24 (s, Ar-CHO)

10-7-6 Synthèse du dihydroxy-5,7-formyl-4-isobenzofuran-1(3H)-
one (51)

a) Sous N_2 , 13.36 ml (34.75 g, 0.138 mmol) de BBr_3 dans 60 ml de CH_2Cl_2 sec sont ajoutés, goutte à goutte, à une solution de 8.8 g (0.04 mmol) de diméthoxy-5,7-formyl-4 phtalide (50) dans 250 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est agité pendant deux jours, puis hydrolysé dans 500 ml de glace. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de NaCl sat. et évaporées : 8.1 g de produit brut, $C_9H_6O_5$, PM : 194

RMN- 1H ((D_6) -acétone) : 5.22 (s, CH_2 lactone), 6.55 (s, Ar-H), 7.75 (bosse, Ar-OH), 10.14 (s, Ar-CHO)

b) Sous N_2 , 88.5 ml de solution 1.5 M (132.2 mmol, 4 éq) de BCl_3 dans le CH_2Cl_2 sec sont versés, goutte à goutte, pendant 40 min. dans une solution agitée à 0 °C et env. 9 g (env. 30 mmol) de diisopropoxy-5,7-formyl-5 phtalide (15) brut. Le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant 20 h. On hydrolyse par agitation avec 400 ml de glace pendant 20 min. et on extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées : 5.9 g (env. 90 %).

10-7-7 Synthèse du bis(benzyloxy)-5,7-formyl-4-isobenzofuran-1(3H)-one (52)

Sous N_2 , 3.6 g (18.5 mmol) de dihydroxy-5,7-formyl-4 phtalide (51), 5.1 g (37.0 mmol, 2 éq) de K_2CO_3 et 6.9 g (4.83 ml, 40.7 mmol, 2.2 éq) de bromure de benzyle dans 200 ml de DMF sec sont agités à 50 °C pendant 14 h. Le K_2CO_3 est ensuite filtré sur Büchner et lavé avec un peu de DMF. Le filtrat est évaporé, puis redissous dans l'AcOEt et lavé avec de l'eau. Les phases organiques sont ensuite évaporées : 3.7 g (53 %). P.f. : 161-163 °C (CH_2Cl_2 /hexane), $C_{23}H_{18}O_5$, PM : 374

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 5.17, 5.35, 5.50 (3xs, CH_2 lactone, 2x $PhCH_2O$), 6.55 (s, 1H, H-Ar), 7.425 (m, 10H arom.), 10.383 (s, Ar-CHO)

10-7-8 Synthèse du bis(benzyloxy)-5,7-hydroxy-4-isobenzofuran-1(3H)-one (53)

Sous N_2 , 4.05 g d'acide méta-chloroperbenzoïque 85 % (20 mmol, 2.02 éq) dans 50 ml de CH_2Cl_2 sec sont additionnés, goutte à goutte, à 3.7 g (9.89 mmol) de bis(benzyloxy)-5,7-formyl-4 phtalide (52) dans 120 ml de CH_2Cl_2 sec. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 h., lavé avec $NaHCO_3$ 2 % puis évaporé.

Le résidu est dissous dans un minimum de dioxane, versé goutte à goutte dans du NaOH 2N, et agité env. 20 min. Le mélange est lavé avec de l'éther, puis la phase aqueuse est régénérée par HCl conc. et extraite avec de l'AcOEt. La phase organique est séparée, lavée avec une solution sat. de NaCl puis séchée sur CaSO_4 , filtrée et évaporée. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne en gel de silice (toluène/dioxane/AcOH 100/20/2) : 1.57 g (44 %). P.f. : 136-138 °C, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5$, PM : 362.

RMN- ^1H (CDCl_3) : 5.10, 5.22, 5.27 (3xs, CH_2 lactone, $2\text{xPhCH}_2\text{O}$), 6.57 (s, H-Ar), 7.42 (m, 10H arom.)

MS [m/e, (%)] : 363 ($\text{M}^+ + 1$, 1); 362 (M^+ , 3); 270 (0,1); 254 (0,2), 181 (4); 105 (0,2); 92 (8); 91 (100); 77 (0,2); 65 (4)

10-7-9 Synthèse du formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6 benzoate de bis(benzyloxy)-5,7-isobenzofuran-1(3H-one)yle (54)

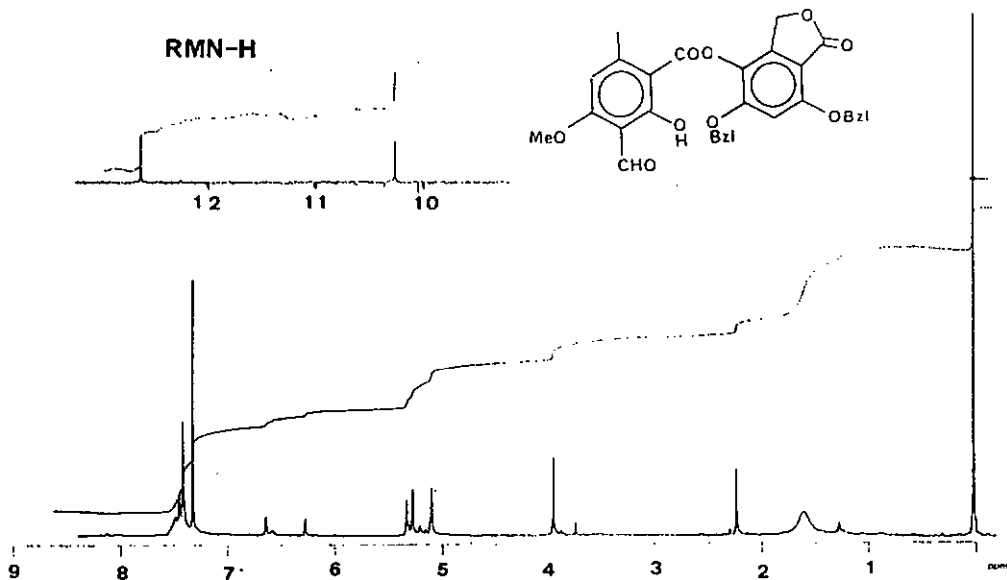
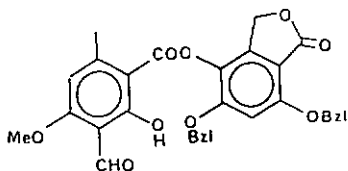
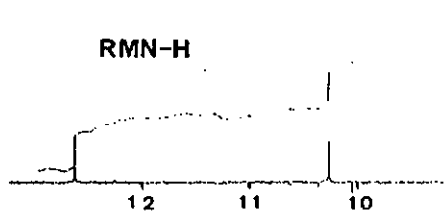
Sous N_2 , 0.16 g (0.756 mmol) d'acide formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque (d), 0.23 g (0.63 mmol) de bis(benzyloxy)-5,7-hydroxy-4 phtalide (53) et 1 ml d'anhydride trifluoroacétique dans 8 ml de CH_2Cl_2 sont agités pendant 7 h. à température ambiante. Après l'adjonction de 2 ml d'anhydride trifluoroacétique, la solution est encore agitée pendant 74 h.

Le milieu réactionnel est dilué dans env. 40 ml d'éther, lavé avec NaHCO_3 5 %, puis évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (toluène/dioxane/AcOH 100:20:2) 70 mg (20 %) $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_9$, PM : 554, P.f. : 193 °C (éther/ligroïne)

RMN- ^1H (CDCl_3) : 2.22 (s, CH_3 -Ar), 3.95 (s, Ar-OH), 5.07, 5.26, 5.30 (3xs, $2\text{xPhCH}_2\text{O}$, 1xCH_2 lactone), 6.27 (s, H-Ar), 6.62 (s, H-Ar PhCH_2O), 7.40 (m, 10H arom.), 10.35 (s, Ar-CHO), 12.63 (s, Ar-OH).

MS [m/e, (%)] : 506 (M⁺+2, 5,6); 505 (M⁺+1, 14,2); 504 (M⁺, 6,8); 527 (0,6); 507 (1,1); 453 (2,2); 405 (10,2); 391 (0,6); 375 (5,6); 363 (69,3); 347 (25); 327 (2,2); 299 (3,4); 273 (0,8); 255 (5,1); 239 (2,8); 225 (6,8); 211 (26,1); 193 (100); 181 (26,7); 167 (31,2); 120 (1,7); 108 (19,3).

RMN-H



C H A P I T R E 11

RESUME ET CONCLUSIONS

11. BESUME ET CONCLUSIONS

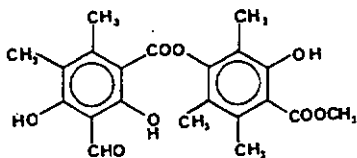
Les depsides et les depsidones résultent de la condensation de deux cycles aromatiques dérivés de l'orcinol ou du β -orcinol.

La préparation de cycles précurseurs, diversement substitués et protégés, constitue généralement la partie la plus importante dans la synthèse de ces métabolites lichéniques. Les méthodes de synthèse des cycles intermédiaires sont empruntées à la chimie classique de substitution, de fonctionnalisation et de protection des noyaux aromatiques.

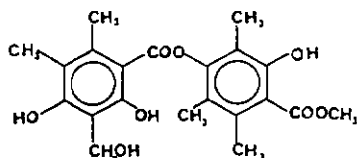
Comme produits initiaux, nous avons essentiellement utilisé l'acétoacétate de méthyle et le crotonate de méthyle. Ce sont des produits commerciaux très bon marché à partir desquels, on obtient aisément l'orsellinate de méthyle et le β -orsellinate de méthyle.

Ces dernières substances constituant le point de départ d'une série de transformations qui font appel à un éventail de réactions relativement restreint (environ une vingtaine). Le choix de ces réactions, l'ordre de leur utilisation et le recours à de nombreux groupes protecteurs donnent de multiples possibilités de combinaison. Ceci explique en partie le nombre important d'intermédiaires synthétisés (environ 155).

L'étape finale dans la synthèse des depsides est l'estérification entre un acide aromatique et un phénol dûment protégés. Cette méthode est unanimement considérée comme biomimétique. A partir de nos précurseurs aromatiques, nous avons effectué, en parallèle avec Elix et Lagide [p. 90, 3], la synthèse de deux depsides naturels appelés pseudocypbellarines A et B.

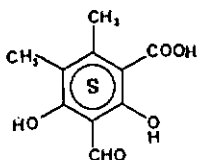


A

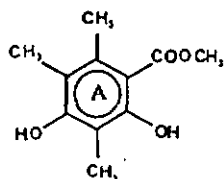


B

Ces deux composés naturels sont les constituant typiques du lichen de l'Antarctique Pseudocyphellaria endochrysea. Les intermédiaires importants pour ces synthèses sont des unités monoaryliques polysubstituées, dérivées de l'orcinol et du β-orcinol :



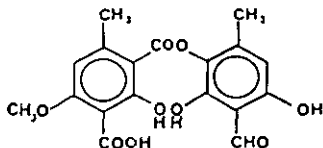
Acide formyl-3-dihydroxy-2,4-diméthyl-5,6-benzofique



Dihydroxy-2,4-triméthyl-3,5,6 benzoate de méthyle

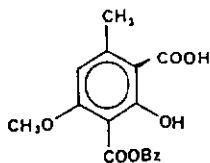
La condensation de l'acide S avec le phénol le plus actif du cycle A nous a permis d'obtenir la pseudocyphellarine A avec un bon rendement. Par réduction de cette dernière avec NaBH_4 dans EtOH nous avons obtenu la pseudocyphellarine B.

L'acide décarboxythamnolique est un depaïde qui se trouve toujours accompagné de l'acide thamnolique. Certains auteurs pensent que le premier est un "artéfact" résultant de la décarboxylation du deuxième lors de l'extraction. Nous avons fait la synthèse de cet acide par une voie directe, différente de celle utilisée par Elix [p. 98, 2] .

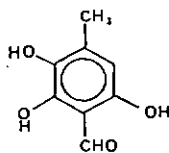


acide décarboxythamnolique

Cette substance possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-pyréthriques. Sa synthèse a nécessité d'une quinzaine d'étapes. La condensation finale se fait entre les précurseurs suivants :



Acide(benzyloxycarbonyl)-3
hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-
6 benzoïque

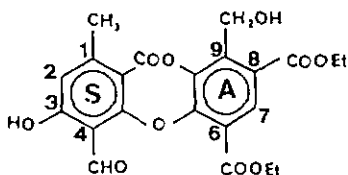


Trihydroxy-2,3,6-méthyl-4
benzaldéhyde

L'élimination par hydrogénolyse du groupe protecteur conduit à l'acide decarboxythamnolique.

En ce qui concerne la synthèse de depsidones, il existe trois méthodes proposées comme biomimétiques :

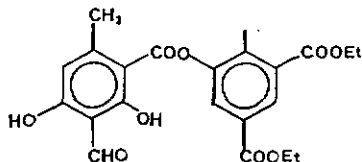
La fermeture oxydative à sept membres d'un depside, a été la première méthode proposée en 1960 par Ollia [15]. Elle a été très peu utilisée par la suite, car elle n'aboutit que rarement. Nous-mêmes l'avons tentée dans les essais de synthèse de la cetrariastrumine (depsidone artificielle).



Cetrariastrumine

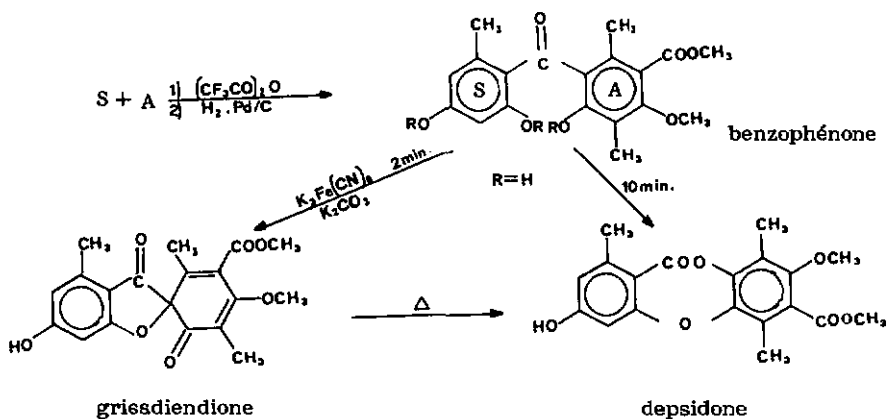
Nous nous trouvions à un stade avancé de sa synthèse quand il a été prouvé [2 p. 124] qu'il s'agissait en réalité d'un "artefact". Il nous a paru utile de présenter le travail effectué car il comprend la synthèse d'intermédiaires ne dérivant pas de l'orcinol ou du β -orcinol.

Nous sommes ainsi parvenus à la synthèse du depside suivant, précurseur potentiel du produit recherché.

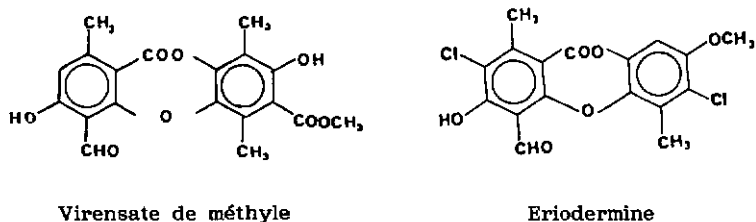


Formyl-3-dihydroxy-2,4-méthyl-6-benzoate de bis (éthoxycarbonyl)-3,5-méthyl-2-phényle

Une deuxième voie de synthèse des depsidones, proposée par Sala et Sargent en 1981 [17] passe par la formation d'une benzophénone suivie d'un couplage oxydatif qui aboutit à la depsidone par intermédiaire d'une grisadiendione, par exemple :



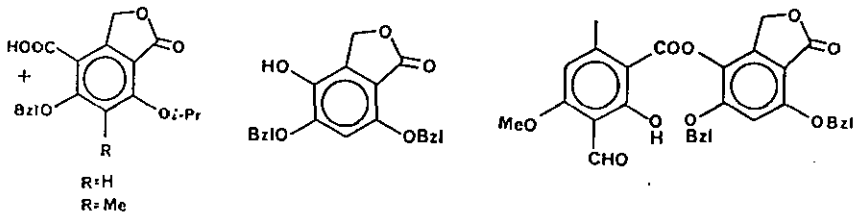
Cette voie, qui est la plus utilisée actuellement, nous a permis de réaliser la première synthèse de l'eriodermine. Nous l'avons aussi utilisée pour introduire des modifications importantes à certaines étapes dans la synthèse du virensate de méthyle



Respectivement 21 et 11 intermédiaires ont été préparés lors de la synthèse de ces substances.

Le réarrangement de Smiles d'un depside est l'étape déterminante de la dernière méthode proposée en 1987 par Elix et coll. [25]. Elle ne nous a pas permis d'aboutir à la depsidone à partir d'un depside possédant un cycle hydroxyphthalide. Cet échec ne doit en aucun cas être considéré comme définitif. En effet, des modifications du cycle nucléophile ainsi que des conditions de la réaction pourraient être testées en vue d'améliorer ce résultat. Ces essais supplémentaires se justifient d'autant plus qu'un important travail d'optimisation de la synthèse des intermédiaires en particulier des rendements de chaque étape a été réalisé et qu'aucune depsidone de cette famille n'a été synthétisée à ce jour.

Dans cette partie du travail, environ 120 essais effectués ont abouti à la synthèse de 54 produits intermédiaires dont les principaux sont :



Le travail brièvement résumé ci-dessus fait appel à une chimie préparative qui ne ressort que dans la lecture des modes opératoires. Dans les centaines d'essais réalisés, ce sont autant de distillations, recristallisations, chromatographies diverses et analyses spectroscopiques qui ont été nécessaires. C'est sur ces petits gestes et manipulations quotidiens, parfois répétitifs et ingrats, mais toujours indispensables, que l'on construit une unité cohérente dont on voudrait qu'elle soit un apport, même modeste, à la synthèse des produits naturels.

C H A P I T R E 12

PARTIE EXPERIMENTALE

12. PARTIE EXPERIMENTALE

12-1 SYNTHESES

Les synthèses ont été effectuées avec des produits commerciaux de qualité purum ou puriss (Fluka, Merck). Les solides organiques commerciaux ont été recristallisés le cas échéant.

Les réactifs liquides sont distillés sous atmosphère d'azote et séchés sur tamis moléculaire. Lors des synthèses, un grand nombre de solvants ont également été purifiés et séchés par les méthodes proposées dans les ouvrages de J. A. Riddick et coll. [81], R. Keese et coll. [82].

Les modes opératoires détaillés de chaque synthèse sont donnés à la fin des chapitres respectifs.

12-2 TECHNIQUES DE SEPARATION ET ANALYSE

12-2-1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

Support :

Silicagel 60F₂₅₄ (Merck), épaisseurs 0.2 mm pour les contrôles analytiques et 2 mm pour les séparations semipréparatives (< 50 mg).

Eluants :

Toluène-dioxane-acide acétique (180/45/5) pour les éluions de routine. Des mélanges très divers de solvants ont été utilisés pour la purification des différents produits (cf. modes opératoires).

Révélsteurs :

UV 254 et 311 nm

Acide sulfurique 10 % puis chauffage à 110 °C pendant 10 min. 2,4-Dinitrophénylhydrazine pour les aldéhydes. FeCl₃ anhydre et p-Nitroaniline pour les phénols [83].

12-2-2 Chromatographie

Appareillage :

- Merck Lobar ou Büchi Moyenne Pression : Colonnes de verre sous pression (1-2 bar) d'azote.
- Colonnes "Flash" : Colonnes de verre avec fermeture rodée sous pression (0.5-1 bar) d'azote [84].
- Colonnes ouvertes.

Les débits ont varié entre 2 et 25 ml/mn.

Tous les solvants ont été distillés avant d'être utilisés

Support :

- Silicagel 40-60 μ (Merck)
- Sephadex G-10 40-120 μ (Pharmacia Fine Chemicals)

12-2-3 Analyse instrumentale

IR Les spectres infrarouges ont été enregistrés en pastilles KBr sur un appareil Perkin-Elmer modèle 521.

RMN Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 200, à 200 MHz pour les spectres ¹H-NMR et à 50.29 MHz pour les ¹³C-NMR. Dans les deux cas, les déplacements chimiques sont indiqués par rapport au tétraméthylsilane (TMS).

MS Les spectres de masses présentés dans ce travail ont été enregistrés sur un appareil Nermag R30-10.

Le système informatique utilisé pour piloter l'appareil est constitué d'un VAX PDP-11/73 et de la version 3.2 du programme SIDAR.

Conditions pour les spectres MS

Potentiel d'ionisation : 72-74 eV
Courant d'émission ionique : 250-500 mA
Pression : $4 \cdot 10^{-7}$ Torr
Température de la source : 60-300 °C
Echelle de masses : 30-800 UMA

Spectres en ionisation chimique

Gaz réactant : NH_3
Pression dans la source : $< 7 \cdot 10^{-6}$ Torr

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. Nicollier, Thèse (1979), Université de Neuchâtel.
- [2] P. Allemsand, Thèse (1988), Université de Neuchâtel.
- [3] I. Gunzinger, Thèse (1985), Université de Neuchâtel.
- [4] Encyclopedia Universalis, E. U. France S.A., 9, 997.
- [5] P. Clerc & P.-D. Roh, Saussurea (1980), 11, 107-139.
- [6] B. Akermark, Svensk Kem. Tidskr. (1967), 79, 379
- [7] Y. Asahina et S. Shibata, Chemistry of Lichen Substances, A. Asher and Co, Amsterdam (1971).
- [8] C. F. Culberson, Chemical and Botanical Guide to Lichen Products, Chapel Hill, Californie (1969).
- [9] 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 "Chemical and Botanical Guide to Lichen Products", The American Bryological and Lichenological Society, St Louis (1977).
- [10] J. A. Elix, A. A. Whitton et M. V. Sargent, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Springer Verlag, (1984), 45, 103
- [11] S. Huneck, Lichen substances, dans Progress in phytochemistry, (1968), 1, 223
- [12] W. B. Turner, "Fungal Metabolites", Academic Press, London and New York, (1971), 75
- [13] S. Shimada, T. Saitoh, U. Santawa & Shibata, Phytochem., (1980), 19, 328
- [14] D. H. R. Barton, T. Cohen, Festschrift Prof. Dr. Arthur Stoll, Birkhäuser, Basel, 1957, p. 117; H. Erdtman and C. A. Wachtmeister, ibid., p. 144.
- [15] W. D. Ollis et coll., Proc. Chem. Soc., (1960), 393
- [16] T. M. Cresp, P. Djurs, M. V. Sargent, J. A. Elix, U. Engtaninan & D. P. H. Murphy, Aust. J. Chem., (1975), 28, 2417

- [17] J. B. Hendrickson, M. V. J. Ramey and T. R. Kelly, *J. Amer. Chem. Soc.* (1972), 84, 6834.
- [18] D. Tsub, C. H. Kuo, H. L. Slates and N. L. Wendler, *Tetrahedron*, (1963), 19, 1; D. Tsub, C. H. Kuo and N. L. Wendler, *J. Org. Chem.*, (1963), 28, 2752, 2244; R. F. Curtis, C. H. Hsesall and D. W. Jones, *J. Chem. Soc.*, (1965), 6960.
- [19] R. F. Curtis, C. H. Hsesall, D. W. Jones and T. W. Williams, *J. Chem. Soc.*, (1960), 4838.
- [20] M. V. Ssrgent, P. Vogel, J. A. Elix and B. A. Ferguson, *Austral. J. Chem.*, (1976), 29, 2263.
- [21] P. Djurs and M. V. Ssrgent, *J. C. S. Perkin I*, (1978), 395.
- [22] T. Ssrls et M. V. Ssrgent, *J. Chem. Soc. Perkin, Trans. I*, (1981), 855.
- [23] J. A. Elix, A. J. Jones, O. L. Lsjide, B. J. Copins, P. W. and Jsmes, *Aust. J. Chem.*, (1984), 7, 2349.
- [24] J. A. Elix, J. L. Psrker, *Aust. J. Chem.*, (1987), 40, 187.
- [25] J. A. Elix, U. A. Jenie, J. L. Psrker, *Aust. J. Chem.*, (1987), 40, 1451.
- [26] J. A. Elix, K. L. Gsul, *Aust. J. Chem.*, (1986), 39, 613.
- [27] Beilstein III - IV, 17, 4948.
- [28] M. P. Bertrsnd, H. Oumar-Mahamst, J. M. Surzur, *Tetrahedron Letters*, (1985), 26, 1209.
- [29] E. L. Eliel, D. E. Rivard, *J. Org. Chem.* (1952), 17, 1252.
- [30] W. R. Logan, G. T. Newbold, *J. Chem. Soc.*, (1957), 1946.
- [31] J. A. Elix, B. A. Ferguson, *Aust. J. Chem.* (1978), 31, 1041.
- [32] J. A. Houbion, J. A. Miles, J. A. Paton, *Org. Prep. Proced. Int.* (1979), 11, 27.
- [33] W. R. Allison, G. T. Newbold, *J. Chem. Soc.* (1959), 3335.
- [34] N. M. Rsns, M. V. Sargent, J. A. Elix, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1975), 1992.
- [35] R. Jongen, T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1979), 2588.
- [36] T. Sala, M. V. Sargent, J. A. Elix, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, (1981), 849.

- [37] M. V. Sargent, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1987), 231.
- [38] R. Jongen, T. Sala, M. V. Sargent, J.C.S. Perkin (1979), 1, 2588.
- [39] T. Sala, M. V. Sargent, J.C.S. Chem. Comm., (1978), 104.
- [40] C. Pulgarin, J. Gunzinger, R. Tabacchi, Helv. Chim. Acta, (1985), 68, 945.
- [41] C. Pulgarin, R. Tabacchi, Helv. Chim. Acta, sous presse.
- [42] T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Sew York (1981).
- [43] M. V. Bhatt, S. V. Kulkarni, Synthesia, (1983), 249.
- [44] C. Pulgarin, J. Gunzinger, R. Tabacchi, Helv. Chim. Acta, (1985), 68, 1948.
- [45] C. Pulgarin, R. Tabacchi, Helv. Chim. Acta, (1988), 71, 876.
- [46] D. H. Barton, L. Bould, D. L. J. Clive, P. D. Magnus et T. Hase, J. Chem. Soc. [C], (1971), 2204.
- [47] A. I. Meyers et D. L. Temple, J. Am. Chem. Soc., (1970), 92, 6644.
- A. I. Meyers et D. L. Temple, J. Am. Chem. Soc., (1970), 92, 6646.
- A. I. Meyers et D. L. Temple, D. Haidukewych et E. D. Mihelich, J. Org. Chem., (1974), 39, 2787.
- A. I. Meyers et W. B. Avila, J. Org. Chem., (1981), 46, 3881.
- [48] J. L. Levin et S. M. Weinreb, Tetrahedron Lett., (1982), 23, 2347.
- [49] W. B. Whalley, J. Chem. Soc., (1949), 3278.
- [50] T. Sala et M. V. Sargent, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1981), 877.
- [51] M. V. Sargent et P. O. Stransky, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1982), 2373.
- [52] M. V. Sargent et P. O. Stransky, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1983), 231.
- [53] P. Djura, M. V. Sargent et P. Vogel, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1976), 147.
- [54] T. M. Creap, M. V. Sargent, J. A. Elix, D. P. H. Murphy, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1973), 340.
- [55] W. E. Smith, J. Org. Chem., (1972), 37, 3972.

- [56] P. G. Gassman, D. R. Amick, *Tetrahedron Letters*, (1974), 38, 3463.
- [57] T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Syntheses". John Wiley & Sons, New York (1981).
- [58] M. V. Sargent, J. A. Elix et L. M. Godfrey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1979), 1353.
- [59] B. O. Lindgreen, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.*, (1973), 27, 888.
- [60] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1978), 253.
- [61] H. J. Dauben, L. L. McCoy, *J. Org. Chem.* (1959), 24, 1577.
- [62] J. A. Elix, K. L. Gaul, P. W. James, O. W. Purvis, *Aust. J. Chem.* (1987), 40, 417.
- [63] J. A. Elix, U. Engkaninan, *Aust. J. Chem.* (1975), 28, 1793.
- [64] M. F. Keogh, *Phytochemistry* (1978), 17, 1192.
- [65] S. Shimada, T. Saitoh, U. Sankawa, S. Shibata, *Phytochemistry* (1980), 19, 328.
- [66] T. Zesiger, *Travail de diplôme, Uni. Neuchâtel* (1986).
- [67] K. F. Cohen, J. T. Pinhey & R. J. Smith, *Tetrahedron Letters*, (1968), 4729.
- [68] J. Kagan, *J. Org. Chem.*, (1967), 32, 4060.
- [69] M. V. Sargent, P. Vogel, J. A. Elix, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1975), 1986.
- [70] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1979), 2593.
- [71] J. March, "Advanced Organic Chemistry", 2ème éd., McGraw-Hill International Book Company, London, (1977).
- [72] S. Tsuboi, H. Fujita, K. Muranaka, K. Seko, A. Takeda, *Chem. Lett.*, (1982), 1909.
- [73] H. M. Bell, C. W. Vanderslice, A. Spehar, *J. Org. Chem.* (1969), 34, 3923.
- [74] R. O. Hutchins, D. Hoke, J. Keogh, D. Koharski, *Tetrahedron Letters*, (1969), 3495.
- [75] M. Vol'pin, M. Dvolaitzky, I. Levitin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970), 1526.

- [76] R.O. Hutchins, R. J. Bertsch, D. Hoke, *J. Org. Chem.* (1971), 36, 1568.
- [77] S. Ozaki, T. Katakami, M. Saneyoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (1977), 50, 2197.
- [78] T. R. Bosin, M. G. Raymond, A. R. Buckpitt, *Tetrahedron Letters*, (1973), 4699.
- [79] J. B. Chattopadhyaya, C. B. Reese, A. H. Todd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 987 (1979).
- [80] J. P. Stewart, "A general molecular orbital package" Air Force Systems command, United States air force (1987).
- [81] J. A. Riddick, W. A. Bunger, "Organic Solvents, 3ème éd., Wiley-Interscience, New York (1970).
- [82] R. Keesse, P. K. Muller, T. P. Toube, "Fundamentals of Preparative Organic Chemistry", Ellis Horwood Ltd., Chichester (GB) (1982).
- [83] "TLC Visualization reagents and Chromatographic solvents", Eastman Kodak Company, Rochester, New York (1973).
- [84] W. C. Still, M. Kahn et A. Mitra, *J. Org. Chem.*, (1978), 43, 2923.