
Université de Neuchâtel
Faculté des Sciences

**SYNTHESE DE METABOLITES
PHENYLACETYLENIQUES
ET D'ANALOGUES BENZOFURANIQUES
PRODUITS PAR EUTYPALATA
(PERS. : FR.) TUL., CHAMPIGNON
PARASITE DE LA VIGNE.**

Thèse présentée à la Faculté des Sciences

per

THIERRY ZESIGER

Chimiste diplômé de l'Université de Neuchâtel

pour l'obtention du titre de Docteur ès Sciences

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Synthèse de métabolites phénylacétyléniques
et d'analogues benzofuraniques produits par
Eutypa lata (Pers. : Fr.) Tul, champignon
parasite de la vigne

de M. onsieur Thierry Zesiger

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

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

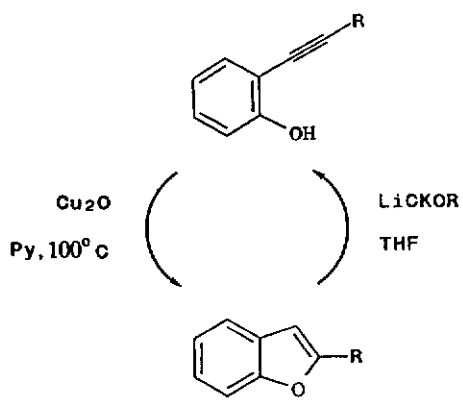
MM. les professeurs R. Tabacchi,
A. Jacot-Guillarmod et U. Burger (Genève)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 8 mai 1991

Le doyen :


Cl. Mermod



"De la même façon que le sculpteur fait surgir de la pierre une oeuvre qui n'y était pas contenue, que l'écrivain, à l'aide de mots, écrit un roman qui n'était pas contenu dans les mots, que le compositeur organise les sons pour écrire une pièce musicale qui n'était pas contenue dans les sons, le chimiste, en utilisant les éléments qui lui sont donnés par la nature, est capable de créer des molécules et des objets moléculaires de plus en plus complexes. Dans ce travail, il imite souvent la nature, et la transcende parfois."

Jean-Marie Lehn

Prix Nobel de Chimie 1987

Nous n'avons pas ici la prétention de faire de la chimie un art comme le conçoit J.-M. Lehn .

Dans l'état actuel de la chimie organique, un éventail varié de techniques et de réactifs, permet de synthétiser pratiquement n'importe quelle structure.

En citant à nouveau J.-M. Lehn :

"..la seule limite étant l'imagination créatrice, tempérée cependant par les lois qui régissent atomes et molécules."

Cet éventail à la disposition du chimiste est si vaste, qu'une molécule peut souvent être synthétisée selon plusieurs voies différentes.

"..à l'aide de synonymes, il est souvent possible d'écrire plusieurs phrases ayant le même sens."

Dans ce travail, nous présentons les différentes méthodes utilisées dans nos laboratoires pour la synthèse de métabolites secondaires du champignon *Eutypa lata* . Le but est la reproduction fidèle de molécules d'origine naturelle.

Nous décrivons à plusieurs reprises la synthèse de structures "artificielles".

La première molécule artificielle a été préparée en guise de démonstration, par l'absurde, d'une structure (eutypine et isoeutypine).

La seconde correspond à un produit naturel modifié (la pseudo-eutypine). Le but est d'obtenir une molécule possédant certaines caractéristiques, en plus des propriétés naturelles de l' eutypine .

Les dernières ont servi pour une étude théorique (démonstration d'un mécanisme réactionnel).

Table des matières:

Table des abréviations utilisées

1.	<u>INTRODUCTION</u>	1
1.1.	<u>Eutype late</u> - Eutypiose	1
1.2.	Recherches entreprises sur l'eutypiose du point de vue chimique	3
1.3.	Recherches entreprises sur l'eutypiose du point de vue biologique	9
2.	<u>BUT OU TRAVAIL</u>	11
3.	<u>ETUDE THEORIQUE - METHODOLOGIE DE SYNTHESE</u>	13
3.1.	Formation de la triple liaison carbone-carbone	14
3.1.1.	Réaction de <u>Wittig</u>	15
3.1.2.	Déshydrohalogénéation	17
3.1.3.	Prolongement de la chaîne	18
3.2.1.	Couplage d'acétylures de cuivre	20
3.2.2.	Couplage d'un halogénure aromatique et d'un acétylène, catalysé par le palladium (0)	23
3.3.	Ouverture du cycle benzofuranique	25
3.4.	Étude bibliographique: méthodes de synthèse de la "frustulosine" et de la "siccayne"	29
3.5.	Schémas de synthèse	32
	Schéma 1	33
	Schéma 2	35
	Schéma 3	37
	Schéma 4	40
	Schéma 5	41

	Schéma 6	42
	Schéma 7	44
	Schéma 8	45
	Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.1.	48
4.	<u>RESULTATS ET DISCUSSION</u>	49
4.1.	Formation de la triple liaison	49
	Chlorométhylation	51
	<u>Wittig</u> avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCl}$	52
	<u>Wittig</u> avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CBr}_2$	54
	Déshydrohalogénéation	55
	Formation du reste "méthyl-vinyle"	56
	Eutypine et dérivés synthétiques	58
	Détermination du pKa de l'eutypine	59
	Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.2.	62
4.2.	<u>OXYDATION ET REDUCTION DE L'EUTYPINE</u>	63
	Oxydation en acide	63
	Oxydation en phénol	65
	Réduction en alcool	67
	Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.3.	68
4.3.	<u>DERIVES IODES</u>	69
	Protection du phénol	70
	Isoeutypine	71

	Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.4.	76
4.4.	<u>ALCYNES ET ALCYNURES DE CUIVRE</u>	77
	Synthèse du méthyl-3 butène-3 yne-1	77
	Acétylures de cuivre	78
	Pseudo-eutypine	80
	Première voie	82
	Seconde voie	83
	Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.5.	86
4.5.	<u>SYNTHESE DE TDLANES (COUPLAGE D'ACETYLURES DE CUIVRE)</u>	87
	Eutypine (seconde synthèse)	87
	Pseudo-eutypine	89
	Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.6.	90
4.6.	<u>SYNTHESE DE BENZOFURANES</u>	91
4.6.1.	Couplage d'acétylures de cuivre	91
4.6.2.	Couplage d'acétylènes en présence d'oxyde de cuivre (I)	93
4.6.3.	Cyclisation d'ortho-hydroxy-phénylécétylènes	95
	Schéma de fragmentation (SM) de l'eutypine	97
	Schéma de fragmentation (SM) de l'iso-propényl-2 formyl-5 benzofurane	98
	Cyclisation thermique de l'eutypine	99
	Cyclisation thermique catalysée par Cu ₂ O	102

	Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.7.	104
4.7.	<u>SYNTHESE D'HYDROXYMETHYL-5 BENZDFURANES</u>	
	<u>ET DERIVES</u>	105
	Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.8.	108
4.8.	<u>SYNTHESE D'AUTRES BENZOFURANES. MODELES</u>	
	<u>POUR LA REACTION D'OUVERTURE</u>	109
	Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.9.	112
4.9.	<u>SYNTHESE D'ORTHO-HYDROXY-PHENYLACETYLENES</u>	
	<u>PAR REACTION D'OUVERTURE DE BENZOFURANES</u>	113
	Mécanisme de l'activation par les alcools en β	118
	 <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	 125
	Techniques de séparation et d'analyse	125
	Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.5.	128
5.1.	<u>SYNTHESE DE L'EUTYPINE (PREMIERE METHODE)</u>	129
5.1.1.	Méthoxy-2 chlorométhyl-5 benzaldéhyde	129
5.1.2.	Méthoxy-2 hydroxyméthyl-5 benzaldéhyde	129
5.1.3.	Méthoxy-2 (méthoxy-méthoxy-(méthoxy-2 éthyl))-5 benzaldéhyde	130
5.1.4.	Iodure de triphénylchlorométhyl-phosphonium	131
5.1.5.	Alcool méthoxy-4 (chloro-2 éthényl)-2 benzylique	131

- Table des matières -

5.1.6.	Méthoxy-1 (chloro-2 éthényl)-2 (méthyloxy-méthoxyloxy-(méthoxy-2 éthyl))-4 benzène	132
5.1.7.	Méthoxy-2 hydroxyméthyl-5 phénylacétylène	133
5.1.8.	Méthoxy-2 (méthyloxy-méthoxyloxy-(méthoxy-2 éthyl))-5 phénylacétylène	133
5.1.9.	Alcool méthoxy-4 (hydroxy-3 méthyl-3 butynyl-1)-3 benzylique	134
5.1.10.	Méthoxy-4 (hydroxy-3 méthyl-3 butynyl-1)-3 (méthyloxy-méthoxyloxy-(méthoxy-2 éthyl))-1 benzène	135
5.1.11.	Acétate de méthoxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzyle	135
5.1.12.	Alcool méthoxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzylique	136
5.1.13.	Méthoxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde	137
5.1.14.	Hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde	138
5.1.15.	Bromométhyl-1 (dibromo-2,2 éthényl)-3 méthoxy-4 benzène	139
5.1.16.	Alcool méthoxy-4 (dibromo-2,2 éthényl)-3 benzylique	139
5.1.17.	Méthoxy-2 hydroxyméthyl-5 phénylacétylène	140
	Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.2.	142
5.2.	<u>OXYDATIONS ET REDUCTION DE L'EUTYPINE</u>	143
5.2.1.	Acide hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzoïque	143
5.2.2.	Acide (+/-) hydroxy-4 (chloro-4 hydroxy-3 méthyl-3 butynyl-1)-3 benzoïque	144
5.2.3.	Hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-2 phénol	144
5.2.4.	Alcool hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzylique	145

	Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.3.	148
5.3.	<u>SYNTHESE DE DERIVES IOUES</u>	149
5.3.1.	Iodo-3 hydroxy-4 benzaldéhyde	149
5.3.2.	Hydroxy-3 iodo-4 benzaldéhyde	149
5.3.3.	Alcool iodo-3 hydroxy-4 benzylique	150
5.3.4.	Iodo-3 méthoxy-4 benzaldéhyde	150
5.3.5.	Iodo-3 benzoyloxy-4 benzaldéhyde	151
5.3.6.	Iodo-4 benzoyloxy-3 benzaldéhyde	152
5.3.7.	Acide iodo-3 hydroxy-4 benzoïque	152
	Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.4.	154
5.4.	<u>SYNTHESE D'ALCYNES ET D'ACÉTYLURES DE CUIVRE</u>	155
5.4.1.	Méthyl-3 butène-3 yne-1	155
5.4.2.	Tétrahydropyranyloxy-3 butyne-1	155
5.4.3.	Cyano-1 hydroxy-4 méthyl-4 hexyne-5	156
5.4.4.	Cyano-1 méthyl-4 hexène-3 yne-5	157
5.4.5.	Trans bromo-5 méthyl-3 pentène-3 yne-1	158
5.4.6.	Trans cyano-1 méthyl-4 hexène-3 yne-5	158
5.4.7.	Synthèse générale des acétylures de cuivre (I)	159
	Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.5.	160
5.5.	<u>SYNTHESE DE PHENYLACÉTYLENES PAR COUPLAGE</u> <u>D'ACÉTYLURES DE CUIVRE (I)</u>	161
5.5.1.	Benzoyloxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde	161

5.5.2.	Hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde	161
5.5.3.	Benzoyloxy-3 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-4 benzaldéhyde	162
5.5.4.	Hydroxy-5 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde	162
5.5.5.	Méthoxy-4 (tétrahydropyraniloxy-3 butynyl-1)-3 benzaldéhyde	163
5.5.6.	(+/-) Méthoxy-4 (hydroxy-3 butynyl-1)-3 benzaldéhyde	164
5.5.7.	Méthoxy-4 (cyano-6 méthyl-3 hexène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde	164
5.5.8.	Méthoxy-4 (carboxy-6 méthyl-3 hexène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde	165
5.5.9.	Hydroxy-4 (carboxy-6 méthyl-3 hexène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde	166
	Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.6.	168
5.6.	<u>SYNTHÈSE DE BENZOFURANES</u>	169
5.6.1.	Isopropényl-2 formyl-5 benzofurane	169
5.6.2.	Isopropényl-2 formyl-6 benzofurane	170
5.6.3.	(Hydroxy-2 isopropyl)-2 formyl-5 benzofurane	170
5.6.4.	Isopropényl-2 formyl-5 benzofurane	171
5.6.5.	(Hydroxy-2 isopropyl)-2 hydroxyméthyl-5 benzofurane	171
5.6.6.	Isopropényl-2 hydroxyméthyl-5 benzofurane	172
5.6.7.	Isopropényl-2 hydroxy-5 benzofurane	173
5.6.8.	Isopropényl-2 carboxy-5 benzofurane	173
5.6.9.	(Tétrahydropyraniloxy-1 éthyl)-2 formyl-5 benzofurane	174
5.6.10.	(+/-) (Hydroxy-1 éthyl)-2 formyl-5 benzofurane	175

	Schéma des réactions décrites dans la chapitra 5.7.	176
5.7.	<u>HYDROXYMETHYL-5 BENZOFURANE ET DERIVES</u>	177
5.7.1.	Hydroxy-2 chlorométhyl-5 banzaldéhyda	177
5.7.2.	Hydroxy-2 hydroxyméthyl-5 banzaldéhyde	177
5.7.3.	Carboxyméthoxy-2 hydroxyméthyl-5 banzaldéhyda	178
5.7.4.	Acétata d'hydroxyméthyl-5 banzofurana	178
5.7.5.	Hydroxyméthyl-5 banzofurana	179
5.7.6.	Hydroxyméthyl-5 (hydroxy-2 isopropyl)-2 banzofurana	180
5.7.7.	(+/-) Hydroxyméthyl-5 (hydroxy-1 éthyl)-2 banzofurana	180
	Schéma des réactions décrites dans le chapitra 5.8.	182
5.8.	<u>SYNTHESE D'AUTRES BENZOFURANES</u>	183
5.8.1.	(Hydroxy-2 isopropyl)-2 banzofurana	183
5.8.2.	Pantyl-2 banzofurana	183
5.8.3.	Isopropylidéna-dioxy-1,2 benzéna	184
5.8.4.	Isopropylidéna-dioxy-1,2 iodo-3 banzéna	185
5.8.5.	Oihydroxy-2,3 iodobanzéna	185
5.8.6.	Pantyl-2 hydroxy-7 banzofurane	186
5.8.7.	Tribromo-2,4,6 résorcinol	186
5.8.8.	8romo-2 résorcinol	187
5.8.9.	Pantyl-2 hydroxy-4 banzofurane	188
5.8.10.	Pantyl-2 méthoxy-4 banzofurana	188

	Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.9.	190
5.9.	<u>REACTION D'OUVERTURE DE BENZOFURANES</u>	191
5.9.1.	Hydroxy-2 phénylacétylène	191
5.9.2.	Hydroxy-2 hydroxyméthyl-5 phénylacétylène	191
5.9.3.	(Hydroxy-3 méthyl-3 butynyl-1)-2 phénol	192
5.9.4.	Alcool hydroxy-4 (hydroxy-3 méthyl-3 butynyl-1)-3 benzylique	193
5.9.5.	Acétoxyméthyl-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-2 acétoxybenzène	193
5.9.6.	Alcool hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzylique	194
5.9.7.	Alcool (+/-) hydroxy-4 (hydroxy-3 butynyl-1)-3 benzylique	194
5.9.8.	(Heptynyl-1)-2 résorcinol	195
5.9.9.	(Heptynyl-1)-2 méthoxy-3 phénol	195
5.9.10.	(Heptynyl-1)-2 phénol	196
5.9.11.	(Heptynyl-1)-2 cathécol	197
5.9.12.	(Hydroxy-3 méthyl-3 butynyl-1)-2 phénol	197
5.9.13.	Alcool hydroxy-4 (hydroxy-3 méthyl-3 butynyl-1)-3 benzylique	198
5.9.14.	Alcool (+/-) hydroxy-4 (hydroxy-3 butynyl-1)-3 benzylique	198
6.	<u>RESUME ET CONCLUSION</u>	199
	Perspectives	202
7.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	203

<u>Remerciements</u>	209
<u>Annexe</u>	211
Spectres du chapitre 5.1.	211
Spectres du chapitre 5.2.	215
Spectre du chapitre 5.3.	221
Spectres du chapitre 5.5.	222
Spectres du chapitre 5.6.	226
Spectres du chapitre 5.7.	234
Spectres du chapitre 5.8.	236
Spectres du chapitre 5.9.	240

- Abréviations utilisés -

Table des abréviations utilisées:

Ac	:	acétyl
anh.	:	anhydre
Ar	:	aromatique
aqu.	:	aqueux
Bf	:	benzofurane
cat.	:	catélyseur
CCM	:	chromatographie sur couche mince
CG	:	chromatographie gazeuse
DMF	:	diméthylformamide
DSC	:	calorimétrie différentielle
Eb.	:	point d'ébullition
Et	:	éthyl
F	:	point de fusion
IC	:	ionisation chimique
IE	:	impact électronique
I rel.	:	intensité relative (SM)
LiCKDR	:	mélange de n-BuLi et de tert-butylate de potassium [57]
liq.	:	liquide
M+	:	ion moléculaire (SM)
m-CPBA	:	acide m-chloro-perbenzoïque
MEM	:	méthyl-éthyl-méthyl éther
mmol.	:	millimole
mol.	:	mole
mult.	:	multiplicité (RMN) (s : singulet, d : doublet, dd : doublet de doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet).
NBS	:	N-bromosuccinimide
n-BuLi	:	n-buthyllithium
Ph.	:	phényl
Py.	:	pyridine
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
SM	:	spectrométrie de masse
T amb.	:	température ambiante
TBDMS	:	tert-butyldiméthyl silene
THF	:	tétrahydrofurane
THP	:	tétrahydropyrenyl
TMEDA	:	tétraméthyléthylènediimine
TMS	:	triméthyl silane tétraméthyl silane (RMN)
TsOH	:	acide p-toluène sulfonique

1. INTRODUCTION: [1]-[7]

1.1. EUTYPA LATA - EUTYPIOSE:

Eutypa lata , anciennement nommé Eutypa armeniaca , fut la première fois identifié sur l'abricotier par SAMUEL en 1933.

Il s'agit d'un champignon, un Ascomycète, classé dans l'ordre des Sphaérialés et dans la famille des Valvacées.

La découverte de ce champignon sur la vigne est beaucoup plus récente (CARTER, en 1972). Aujourd'hui, l'eutypiose , maladie provoquée par l'infection du champignon Eutypa lata , est largement répandue autour du globe. On peut dire qu'elle a été reconnue dans presque tous les pays pratiquant la viticulture.

En France, dans certaines régions réputées pour leur vignoble, la proportion des ceps atteints d'eutypiose devient préoccupante.

En Charente: 34 % en moyenne de l'Ugni Blanc, pouvant aller jusqu'à 60 % chez certains producteurs.

Dans le Médoc: 90 % des vignes de Cabernet-Sauvignon, cépage particulièrement sensible, sont atteintes d'eutypiose (chiffres publiés en 1989).

Après un délai de 3 à 5 ans suivant l'infection, les premiers symptômes deviennent visibles:

Des feuilles, souvent déformées et nécrosées, plus petites et plus pâles qu'é la normale commencent à apparaître.

Les tiges se rebougrissent, et les entre-noeuds raccourcissent.

Les grappes prennent un port dressé et se dessèchent rapidement (souvent même avant la floraison).

Les pertes dues é l'eutypiose sont énormes. Elles sont, par exemple, estimées á environ 20 millions de francs suisses par année uniquement pour la région bordelaise.

L'abricotier et la vigne ne sont pas les seuls hôtes connus d' Eutypa lata . On recense pratiquement chaque année de nouvelles espèces végétales infectées. Certains biologistes estiment même que toutes les espèces ligneuses cultivées, donc régulièrement taillées, sont susceptibles d'être eutypiosées.

Eutypa lata pénètre dans la plante par une blessure (pleie de taille par exemple). Il attaque exclusivement la partie ligneuse de l'hôte (tronc et bras). Cette caractéristique rend inefficaces les fongicides utilisés d'ordinaire en viticulture et devant principalement agir comme protection de surface (feuillage).

Il n'existe donc actuellement aucun moyen pour lutter contre ce champignon. Par contre, un certain nombre de mesures prophylactiques, prises au niveau de la culture, peuvent éviter la dissémination d' Eutypa lata . Il s'agit notamment:

d'éviter la taille par temps pluvieux, de rendre cette opération la moins mutilante possible pour la plante, et de détruire par le feu les branches coupées susceptibles d'être infectées.

Le fait que les symptômes de la maladie soient visibles sur la partie herbacée de la plante (feuilles, tiges, inflorescences) alors que le champignon n'attaque que le bois, fait supposer qu'il agit par l'intermédiaire d'une toxine.

1.2. RECHERCHES ENTREPRISES SUR L'EUTYPIOSE

DU POINT DE VUE CHIMIQUE: [2], [3], [9], [10].

Comme il a été supposé qu' Eutypa lata produisait une toxine, il était intéressant d'en étudier les métabolites.

Ces études ont été réalisées à Neuchâtel par RENAUD [2] et DE ANGELIS [3].

Des tests de phytotoxicité du milieu de culture d' Eutypa lata (réalisées sur des plantules de tomates), ont montré qu'elle devenait significative lorsque le champignon cessait sa croissance (son expansion dans le milieu).

A ce stade, les intermédiaires métaboliques de base, tels que les acides aminés et les ions acétate, malonate, mévalonate, pyruvate etc. n'étant plus utilisés dans un métabolisme primaire, peuvent être utilisés dans la biosynthèse de molécules complexes. Ces métabolites dit "secondaires" n'ont pas de fonction physiologique précise pour l'organisme qui les produit. Par contre, ces substances, souvent toxiques ou du moins biologiquement actives, vont jouer un rôle de contrôle en exerçant une pression sur son environnement immédiat, garantissant ainsi sa survie.

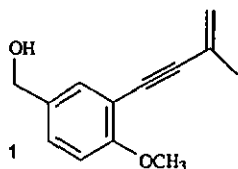
Parmi les métabolites secondaires d' Eutypa lata , RENAUD et DE ANGELIS ont identifié un certain nombre de substances plus ou moins phytotoxiques n'ayant souvent encore jamais été décrites. La plupart de ces composés semblent provenir d'un précurseur commun et ne diffèrent souvent les uns des autres que par leur degré d'oxydation ou la méthylation d'un groupement; deux types de réactions rencontrées fréquemment dans les systèmes biologiques.

Certains représentent le forme cyclisée d'autres métabolites, ainsi les benzofuranes proviennent d'une cyclisation d'ortho-hydroxy-phénylacétylènes (c.f. chapitre 4.6.3.).

Ces métabolites sont présentés dans les pages suivantes. Pour les phénylacétylènes et les benzofuranes, structures particulièrement étudiées dans ce travail, nous mentionnons, pour chacune d'elles, un numéro accompagné de la référence du chapitre dans lequel se trouve le mode opératoire de leur synthèse (chapitre 5).

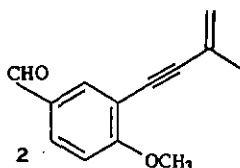
Pour deux structures voisines, la "siccayne" et sa forme benzofuranique, nous donnons également une référence bibliographique pour leur synthèse:

Phénylacétylènes: (Métabolites d' Eutypa lata).



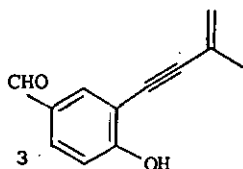
Alcool méthoxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzylique.

Synthèse: (5.1.12.)



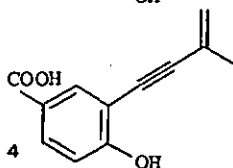
Méthoxy-4 (méthyl-3 buténo-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde.

Synthèse: (5.1.13.)



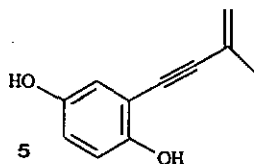
Hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde.
"Eutypine"

Synthèses: (5.1.14.), (5.5.2.)



Acide hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzoïque.

Synthèse: (5.2.1.)

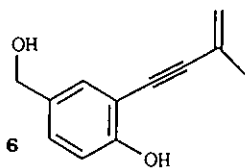


Hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-2 phénol.

"Siccayne"

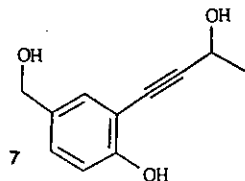
Synthèse: (5.2.3.), [8].

Introduction:



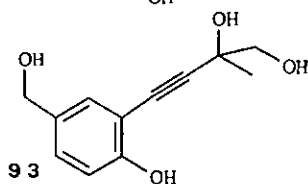
Alcool hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3
nyl-1)-3 benzylique.

Synthèses: (5.2.4.), (5.9.6.)



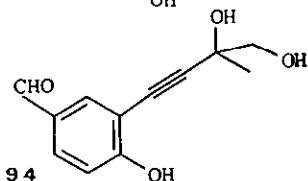
Alcool hydroxy-4 (hydroxy-3
butynyl-1)-3 benzylique.

Synthèses: (5.9.7.), (5.9.14.)



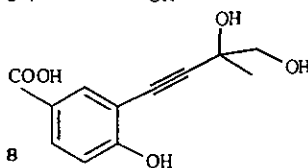
Alcool hydroxy-4 (dihydroxy-3,4
méthyl-3 butynyl-1)-3 benzylique.

Non synthétisé.



Hydroxy-4 (dihydroxy-3,4 méthyl-3
butynyl-1)-3 benzaldéhyde.

Non synthétisé.

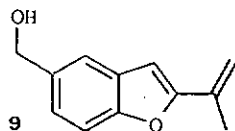


Acide hydroxy-4 (dihydroxy-3,4
butynyl-1)-3 benzoïque.

Non synthétisé.

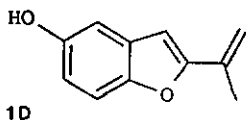
Benzofuranes:

(Métabolites d' Eutype lete).



Isopropényl-2 hydroxyméthyl-5
benzofurane.

Synthèse: (5.6.6.).

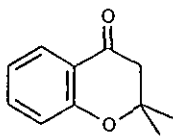


Isopropényl-2 hydroxy-5 benzofurene.

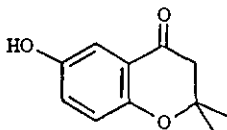
Synthèse: (5.6.7.), [8].

Chromanones:

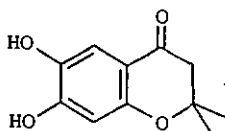
(Métabolites d' Eutypa leta).



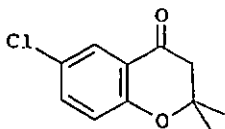
Diméthyl-2,2 chromanone-4.



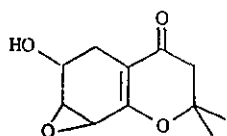
Diméthyl-2,2 hydroxy-6 chromanone-4.



Diméthyl-2,2 dihydroxy-6,7
chromanone-4.

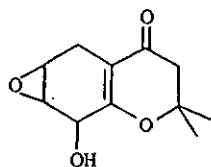


Diméthyl-2,2 chloro-6 chromanone-4.

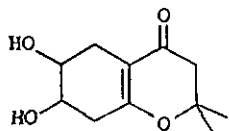


Diméthyl-2,2 hydroxy-6 époxy-7,8
tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4.

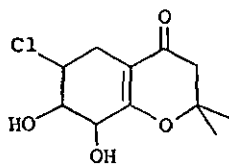
- Introduction: -



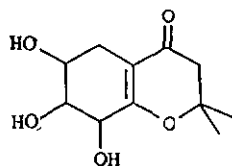
Diméthyl-2,2 époxy-6,7 hydroxy-8
tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4.



Diméthyl-2,2 dihydroxy-6,7 tétra-
hydro-5,6,7,8 chromanone-4.

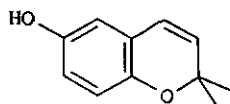


Diméthyl-2,2 chloro-6 dihydroxy-7,8
tatrahydro-5,6,7,8 chromanone-4.

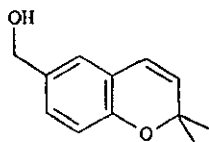


Diméthyl-2,2 trihydroxy-6,7,8
tatrahydro-5,6,7,8 chromenons-4.

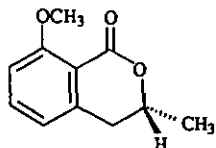
Autres métabolites:



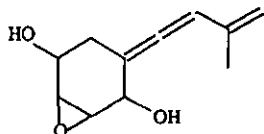
Diméthyl-2,2 hydroxy-6 chromène.



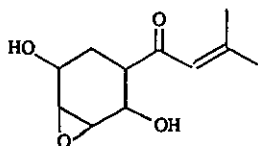
Diméthyl-2,2 hydroxyméthyl-6
chromène.



Méthoxy-8 mélléine.



Epoxy-3,4 (méthyl-3 butadiényli-dène)-1 cyclohexenediol)-2,5.



Epoxy-3,4 (méthyl-3 butène-2 one-1 yl-1)-1 cyclohexenediol)-2,5.

Stéroïdes:Ergostadiène-7,22 3 β -ol.Ergostadiène-7,24 (28) 3 β -ol.Ergostatriène-5,7,22 3 β -ol.Ergostatétreène-5,7,9 (11), 22 3 β -ol.

Des tests de phytotoxicité, effectués in vitro sur du matériel végétal de Cabernet-Sauvignon, ont montré que l' "eutypine" (hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde, (3)) présente une forte activité et reproduit les symptômes de l'eutypiose.

1.3. RECHERCHES ENTREPRISES SUR L'EUTYPIOSE

DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE: [4]

Tous les cépages ne réagissent pas de la même manière face à l'eutypiose:

le Cabernet-Seuignon, le Seuignon-Blanc, le Sémillon, l'Ugni-Blanc, le Pinot-Noir, le Gemay et le Chesseles y sont sensibles. Le Merlot par contre ne l'est apparemment pas.

Il est possible, pour un cépage donné, de sélectionner un individu résistant, et de le multiplier dans le but d'obtenir un plus grand nombre de plants. Ces nouvelles plantes, ou clones, posséderont toutes le même patrimoine génétique et conserveront donc l'insensibilité à la maladie.

Cette méthode générale, utilisée depuis des années avec succès dans la sélection d'un grand nombre de caractères, a cependant l'inconvénient d'être longue. Elle est donc peu performante pour la vigne, une plante à croissance lente.

Un autre inconvénient de cette technique provient de la faible probabilité de trouver une mutation naturelle intéressante. On ne dispose donc que d'un nombre restreint de candidats susceptibles d'être multipliés. En se limitant ainsi, on induit un appauvrissement général du patrimoine génétique des cultures.

D'autre part, il est possible qu'une des qualités recherchées soit, sur un individu donné, accompagnée d'une tare (peut-être invisible). Multiplier cet individu en grand nombre, représente un risque certain.

A Toulouse, dans les laboratoires du Professeur J. Fellot, est pratiquée une autre méthode plus efficace dans laquelle sont cultivées, in vitro, des cellules non différenciées (cal).

Par embryogénèse somatique, il est possible à partir d'une seule cellule non-différenciée, de reproduire une plante entière. Un cal divisé en une multitude de petits amas cellulaires peut donc théoriquement fournir autant de nouvelles plantes identiques et parfaitement constituées: des somaclones. Les mutations spontanées seront ici plus nombreuses puisqu'on travaille sur un grand nombre de

cellules, représentant virtuellement autant de nouvelles plantes possédant leur propre patrimoine génétique.

Dans le même programme de recherche, on tente de produire des mutants cellulaires résistants, en dopant leur milieu de culture avec de l'eutypine.

Dans d'autres recherches, on essaie de trouver un gène de résistance chez des bactéries survivant dans un milieu de culture intoxiqué par l'eutypine.

Il est également envisagé de produire des anticorps capables de reconnaître l'eutypine. De telles substances devraient permettre la détection de traces de cette toxine en produisant une réaction de type antigène-anticorps.

En appliquant cette technique à certaines parties de la plante, feuilles ou sève par exemple, cela rendrait possible l'établissement de diagnostics d'infection, bien avant l'apparition des premiers symptômes.

Ces anticorps, pour autant qu'ils puissent être injectés dans la plante, devraient être en mesure d'annuler les effets toxiques de l'eutypine, et pourraient donc servir de sérum thérapeutique.

Pour plus de détails sur ce sujet, se reporter également aux chapitres 4.4. et 4.5. (pages 80-85 et 89).

2. BUT DU TRAVAIL

A part la siccayne (5), [11], les métabolites phénylacétyléniques et benzofuraniques isolés par RENAUD [2], [9], [10] et DE ANGELIS [3] sont des produits nouveaux.

Il est donc justifié de les synthétiser, ne serait-ce que pour amener la preuve ultime de leur structure (identité de leurs caractéristiques spectroscopiques et chromatographiques).

La culture du champignon, suivie de fastidieuses opérations de séparation et de purification, nous permet actuellement d'obtenir des quantités de chacun de ces composés dans l'ordre de grandeur du milligramme, voire de la dizaine de milligrammes.

La synthèse va nous permettre d'accéder relativement facilement à l'ordre de grandeur du gramme.

De telles quantités sont indispensables pour la détermination de leur activité biologique, d'une manière générale, ou plus spécifiquement, pour entreprendre des tests sur la vigne dans le but de combattre l'eutypiose. Grâce à ces tests, les biologistes cherchent à comprendre le mécanisme d'intoxication, essaient de sélectionner des espèces résistantes et d'insensibiliser les autres.

Le but de notre travail a été, dans un premier temps, de mettre au point une méthode de synthèse de ces métabolites, en se concentrant plus particulièrement sur l'eutypine, le composé vraisemblablement le plus actif.

Pour ce faire, nous avons emprunté deux voies de synthèse différentes en nous inspirant de travaux relatifs à la synthèse de la "frustulosine" [12], [13], [14], un composé phénylacétylénique possédant une structure voisine de l'eutypine.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous présentons la synthèse d'une molécule ressemblant à l'eutypine que nous avons baptisée "pseudo-eutypine".

La partie supposée inactive de l'eutypine est, sur la "pseudo-eutypine", prolongée d'une courte chaîne hydrocarbonée terminée par un acide carboxylique.

Avec cette nouvelle structure, le produit est sensé être plus difficilement "métabolisable". L'idée de base est de faire fabriquer des anticorps par un organisme peu sensible à la toxicité du produit (un lapin par exemple). Ces anticorps devraient être capables de "reconnaître" l'eutypine puisque la partie active de cette molécule est conservée sur la pseudo-eutypine. De tels anticorps pourraient servir à la fabrication d'un test permettant de diagnostiquer l'eutypiose facilement et sans équivoque, ou à élaborer un éventuel sérum thérapeutique.

Dans le but d'améliorer les méthodes de synthèse existantes, nous présentons dans le dernier volet de notre travail, une étude sur une voie de synthèse alternative pour la préparation des ortho-hydroxy-phénylacétylènes.

Connaissant la tendance naturelle de ces composés à se transformer en benzofuranes, et donc la relation directe entre ces deux structures, nous nous sommes demandé dans quelle mesure il était possible, d'un point de vue synthétique, de réaliser la réaction inverse.

Les résultats de cette étude sur la réaction de conversion du cycle benzofurannique en ortho-hydroxy-phénylacétylène sont encourageants. Ils ouvrent une voie de synthèse alternative intéressante, entrent parfaitement dans le cadre du programme de recherche sur l'eutypiose, notamment pour la synthèse de l'eutypine marquée radioactivement [15]. De tels composés sont indispensables pour la compréhension des mécanismes d'assimilation et d'intoxication des métabolites d' Eutypa lata .

- Etude théorique: Formation de la triple liaison -

3. ETUDE THEORIQUE - METHODOLOGIE DE SYNTHESE:

La principale difficulté rencontrée lors de la synthèse de l'eutypine et de ses analogues, est l'obtention de la chaîne latérale acétylénique.

Une étude rétrosynthétique du problème nous révèle deux voies principales (fig. 1):

La première passe par le phénylacétylène. Après déprotonation, il peut être alkylé par l'acétaldéhyde (obtention du reste "méthyl carbinol"), ou l'acétone ("diméthyl carbinol"). Le reste "méthyl vinylique" est formé par déshydratation de cet alcool tertiaire.

Le phénylacétylène dérive du benzaldéhyde, par une réaction de Wittig, suivie d'une déshydrohalogénéation.

La seconde voie, discutée au chapitre (3.2.), consiste en un couplage d'alcynure de cuivre sur un halogénure d'aryle.

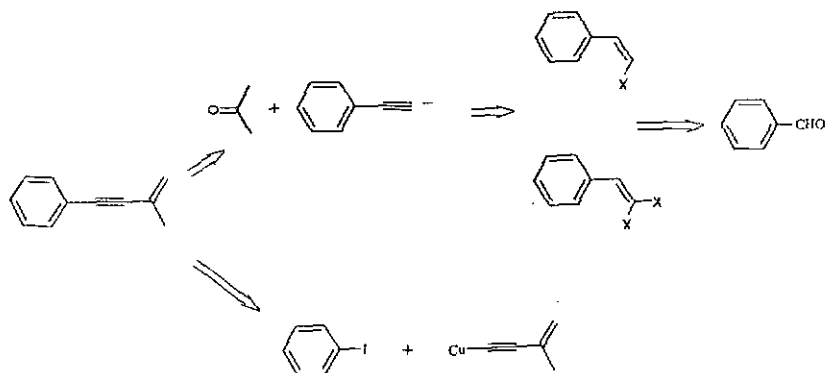


Figure 1. (Rétrosynthèse de la chaîne latérale de l'eutypine).

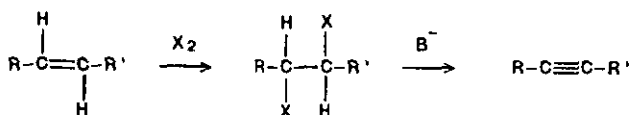
- Etude théorique: Formation de la triple liaison -

3.1. FORMATION DE LA TRIPLE LIAISON CARBONE-CARBONE [16]

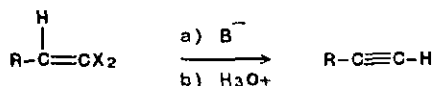
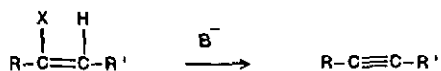
Le problème se résume ici à l'obtention d'un phénylacétylène.

La triple liaison peut être formée, par réaction de déshydrohalogénéation:

d'un dihalogénoalcane (provenant généralement de l'halogénéation d'une oléfine):



d'une halogéno- ou dihalogénooléfine:



Dans tous les cas il s'agit de préparer une oléfine.

La méthode de choix pour la synthèse des oléfines et des halogénooléfines est la réaction de Wittig.

- Etude théorique: Formation de la triple liaison -

3.1.1. REACTION DE WITTIG

Nous décrivons ici brièvement les deux types de réactions de Wittig utilisées pour la synthèse de l'acétylène.

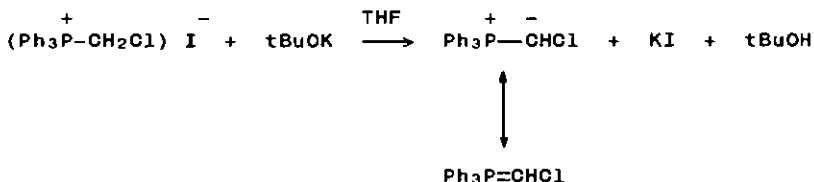
a) Préparation d'une chloroalcéfine : [13]

Un sel de phosphonium quaternaire est aisément formé par réaction entre le triphénylphosphine et un halogénure d'alkyle:



La réactivité de l'iode étant plus élevée que celle du chlore, le sel obtenu est l'iodure de chlorométhyl-triphénylphosphonium.

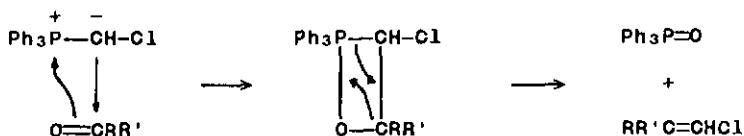
La proximité du phosphore rend l'un des hydrogènes relativement acide. Un alcoolate peut être utilisé pour le déprotonation:



Chlorométhylène triphénylphosphorane

Etude théorique: Formation de la triple liaison

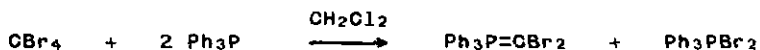
Les alkoxydénés-triphénylphosphoranes (forme dipolaire), entités souvent fortement colorées, réagissent rapidement avec l'oxygène, l'eau, les acides, les alcools et les composés carbonyles. C'est avec ces derniers que l'on prépare les alcènes:



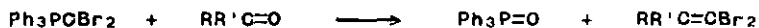
La formation de la liaison phosphoryle (P=O), beaucoup plus énergétique que la liaison phosphore-carbone, est le "moteur" de la réaction.

b) Préparation d'une dibromooléfine : [17]

Lorsque le tétrabromométhane est mis en présence de deux équivalents de triphénylphosphine, en solution dans le dichlorométhane sec, il se produit la réaction suivante:



L'utilisation d'une base est ici inutile. La dibromooléfine est formée dès l'adjonction du carbonyle:



- Etude théorique: Formation de la triple liaison -

Cette méthode est séduisante par sa simplicité. Mais il faut cependant noter la présence dans le milieu réactionnel du complexe dibromé de la triphénylphosphine (Ph_3PBr_2) réputé très efficace pour la bromation des alcools [18]:

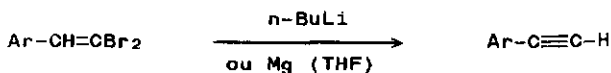
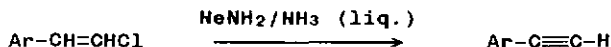


Un alcool benzylique étant utilisé dans la synthèse de l'eutypine, son schéma de synthèse se trouve rallongé à cause de cette bromation indésirée (chap. 4.1), diminuant ainsi l'intérêt de cette voie.

3.1.2. DESHYDROHALOGENATION [16]

Bien qu'ayant toujours lieu dans des conditions basiques, les réactions de déshydrohalogénéation peuvent être effectuées par une grande variété de réactifs. Pour la génération des alcynes, les plus utilisés sont: l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide, le butyllithium, la soude (en solution aqueuse concentrée), et le tert-butylate de potassium. D'autres techniques également très performantes font appel à des sels d'ammoniums quaternaires [19 a] et à des éthers-couronne [19 b].

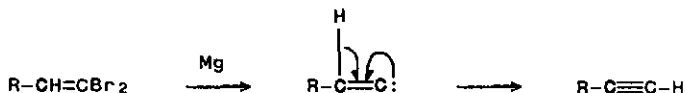
Pratiquement, nous avons utilisé l'amidure de sodium pour le chlorure de vinyle, et le butyllithium pour la dibromooléfine:



- Etude théorique: Formation de la triple liaison -

Deux équivalents de n-BuLi ou de sodamine sur les halogéno-vinyles produisent respectivement l'acétylure de lithium et de sodium. Cet acétylure, de par son caractère nucléophile, peut être utilisé in situ pour l'attaque d'un carbonyle ou d'un halogénure (chap. 3.1.3.).

Le magnésium est également utilisé pour la conversion des dibromooléfines en alcynes. Contrairement au butyllithium, le magnésium ne produit pas l'anion, mais conduit à l'acétylène par une réaction d'insertion. Cette réaction passe vraisemblablement par un intermédiaire carbénoïque [17 b]:



3.1.3. PROLONGEMENT DE LA CHAÎNE

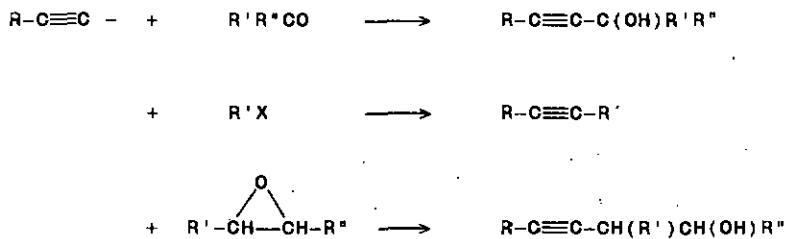
Nous avons vu précédemment que les acétylènes vrais étaient relativement acides ($K_a = 10^{-22}$), et qu'ils sont susceptibles de produire des attaques nucléophiles après leur déprotonation:



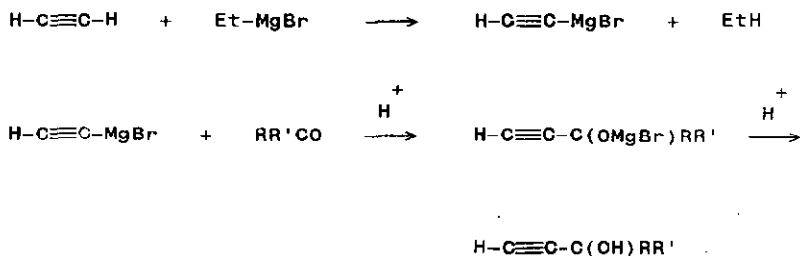
Les bases les plus employées sont: n-BuLi, NaNH₂, KOtBu, et EtMgBr.

- Etude théorique: Formation de la triple liaison -

Les substrats les plus courants sont: les carbonyles, les halogénures et les époxydes:



L'action d'organomagnésiens sur les acétylènes vrais n'est pas considérée comme un Grignard mais plutôt comme la réaction d'un sel d'acide faible avec un acide plus fort [16]:

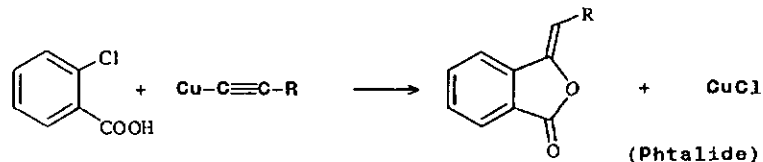
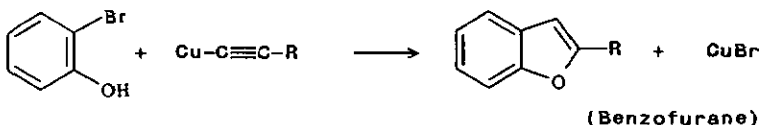
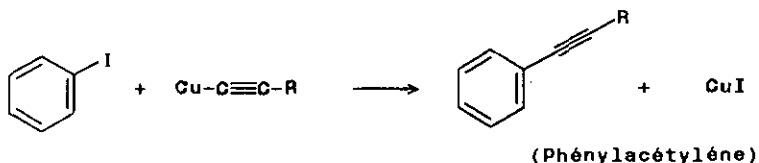


Nous avons utilisé cette réaction dans la cadre de la synthèse de la "pseudo-eutypine" (chap. 4.4., p. 82).

3.2.1. COUPLAGE D'ACÉTYLURES DE CUIVRE [20]

Les acétylures de cuivre présentent un grand intérêt pour la synthèse organique. Leur préparation est aisée et, malgré que certains acétylures soient réputés explosifs, ils sont stables à l'air et à l'humidité.

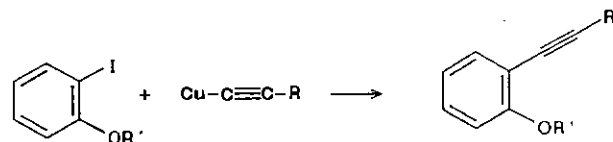
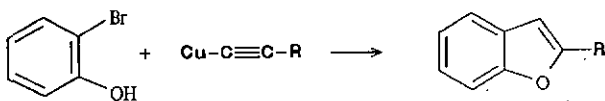
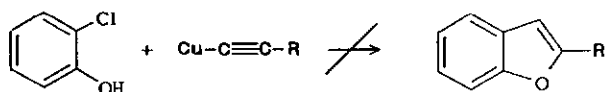
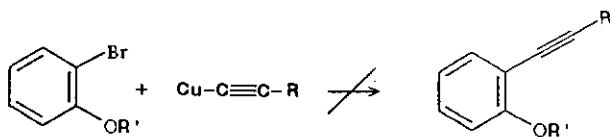
Par une réaction de substitution sur les halogénures aliphatiques et aromatiques, ils permettent non seulement la synthèse de composés acétyléniques, mais aussi, selon le groupement nucléophile situé en ortho de l'halogène, celle de benzofuranes, phtalides et indoles:



Utilisation de triples liaisons existantes

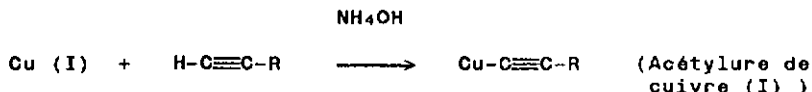
Lors de la réaction de couplage, les iodures aromatiques présentent une réactivité beaucoup plus grande que les bromures et les chlorures. Les seuls composés chlorés réactifs vis-à-vis des acétylures de cuivre sont les acides ortho-chloro-benzoïques. Par couplage, ils forment un phtalide.

De même, le brome n'est pas suffisamment réactif pour la synthèse de tolanes. Par contre, la présence en ortho, d'un groupement nucléophile (phénols, anilines, acides benzoïques) permet, par couplage, la synthèse de benzofuranes, d'indoles et de phtalides.



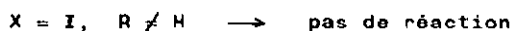
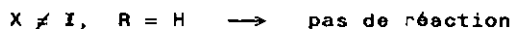
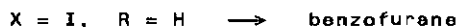
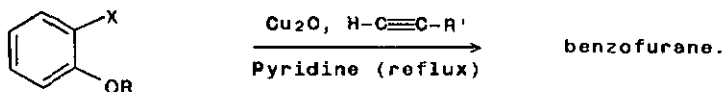
Ces exemples illustrent la relative facilité de synthèse des benzofuranes par rapport au tolanes. Pour la synthèse de l'eutypine, il sera donc nécessaire de faire la réaction de couplage sur un ortho-iodo-phénol protégé, afin d'éviter la formation d'un benzofurane.

La méthode générale de préparation des acétylures de cuivre consiste en l'addition d'un acétylène vrai à une solution ammoniacale de cuivre (I). Pour autant que l'acétylène ne soit pas porteur de fonctions très polaires ou acides, le complexe, qui se présente sous la forme d'une poudre jaune à orangée, précipite instantanément ou après adjonction d'eau:



Bien qu'elle ouvre d'extraordinaires perspectives de synthèse, l'utilisation des acétylures de cuivre est parfois limitée. Il n'est, par exemple, pas toujours possible de préparer le complexe de cuivre. Certains alcynes se dégradent ou polymérisent dans le milieu ammoniacal réducteur utilisé pour leur préparation. D'autres complexes sont trop solubles dans ce milieu pour être récoltés. Enfin, certains acétylures faciles à préparer se décomposent dans les conditions opératoires nécessaires au couplage. Les principales difficultés sont rencontrées avec les alcynes fonctionnalisés (alcools, cétones, esters).

OWEN et coll. [21] mentionnent la synthèse directe de benzofuranes à partir d'ortho-hydroxy-iodobenzènes, d'alcynes libres et d'un excès d'oxyde de cuivre (I). Les auteurs mentionnent que cette façon de procéder évite la préparation de l'acétylure de cuivre. Cette réaction, qui ne peut être effectuée que sur un iodophénol ne permet pas la synthèse de phénylacétylène:



- Utilisation de triples liaisons existantes -

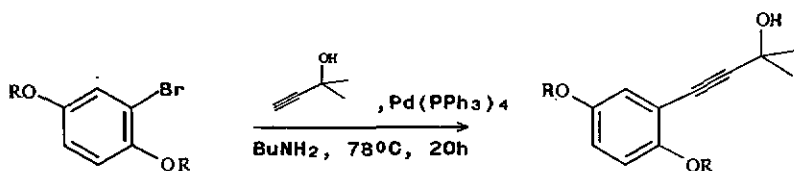
En constatant que la synthèse des acétylures de cuivre n'était pas toujours possible, et que la réaction de couplage était plus difficile pour l'obtention d'un phénylacétylène qu'un benzofurane, nous nous sommes intéressés aux possibilités de conversion du cycle benzofuranique en ortho-hydroxy-phénylacétylène (voir chap 3.3. et 4.9.).

3.2.2. COUPLAGE D'UN HALOGENURE AROMATIQUE ET D'UN ACETYLENE, CATALYSE PAR LE PALLADIUM (0) :

Nous mentionnons ici la possibilité de catalyser le couplage entre acétylènes et halogénures aromatiques [22].

La récente publication de PINAULT et coll. [23] sur la synthèse de la siccayne, un métabolite du champignon Helminthosporium siccans également trouvé chez Eutypa lete, illustre l'à-propos d'une telle réaction.

L'étape cruciale de cette synthèse est le couplage d'hydroxy-3 méthyl-3 butyne-1 (39) sur une bromo-hydroquinone protégée, catalysé par Pd(PPh₃)₄:



R = -CH₂OCH₃.

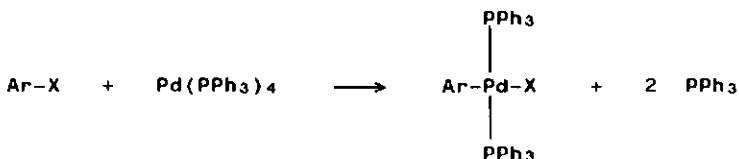
89 %.

D'une manière générale, les catalyseurs les plus efficaces pour le couplage d'alcynes sont des triphénylphosphino-complexes de palladium:

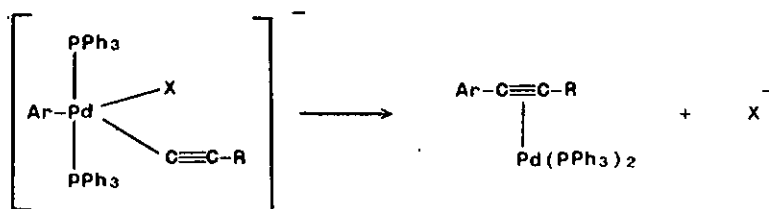


Utilisation de triples liaisons existentes -

D'après le mécanisme proposé par CASSAR [22 a] pour le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, le cycle catalytique débute par une addition oxydative de l'halogénure d'aryle sur le palladium:



Le palladium passe formellement d'un état d'oxydation (0) à (II). L'acétylène déprotoné (la réaction a lieu en milieu basique) peut venir se coordonner sur le métal. L'intermédiaire pentaévalent ainsi réalisé se stabilise en opérant le couplage aryl-acétylure:



La libération du toluène et l'addition des deux molécules de triphénylphosphine libres bouclent le cycle catalytique.

Les auteurs réalisent ainsi le couplage de bromo- et iodobenzènes sur différents acétylènes aliphatiques et aromatiques.

En se servant de méthanolate de sodium comme base, la réaction est rapide (3 heures environ) et ne nécessite qu'un chauffage modéré (500°C). Les rendements sont souvent supérieurs à 90%.

Des couplages catalysés par $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ont été utilisés avec succès dans la synthèse d'eutypine marquée par un isotope radioactif [15].

3.3. OUVERTURE DU CYCLE BENZOFURANIQUE :

Nous avons vu précédemment (chap. 3.2.1.) que les benzofuranes étaient aisément synthétisés per couplage, sous l'action du cuivre (I), d'un alcyne sur un ortho-bromo- ou iodophénol.

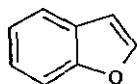
Pour obtenir la forme ouverte (ortho-hydroxy-phénylacétylène) en absence de catalyseur, il est indispensable d'utiliser l'iode comme halogène et de protéger le phénol.

La régénération du phénol après le couplage peut également poser quelques problèmes. Les esters sont dans le plupart des cas des groupes protecteurs trop labiles, c'est pourquoi, les éthers, qui supportent mieux les conditions de couplage, sont couramment utilisés. Par contre leur clivage doit généralement être effectué en milieu acide, conditions auxquelles les alcynes sont particulièrement sensibles.

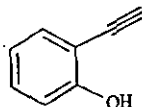
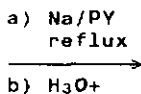
Ces inconvénients ont justifié pour nous l'étude d'une voie de synthèse alternative: la réaction d'ouverture du cycle benzofurénique.

Il existe peu d'exemples dans la littérature sur ce sujet:

PREY et coll. [24] ont préparé pour la première fois en 1949 l'ortho-hydroxy-phénylacétylène par l'action d'un excès de sodium sur le benzofurane (coumarone), dans la pyridine à reflux:



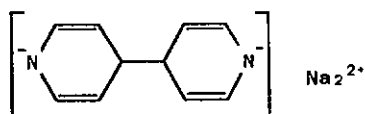
Coumerone



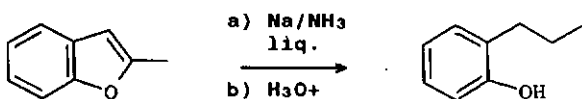
ortho-hydroxy-
phénylacétylène

50 %

Selon EMMERT [25], l'activité du mélange sodium/pyridine serait due à la formation in situ d'un amidure sodique tétrahydro-bipyridyle:



HURD et OLIVER [26] utilisent le sodium dans l'ammoniac liquide pour cliver la liaison éther du méthyl-2 benzofurane. Dans les conditions réactionnelles (excès de sodium) la triple liaison est réduite, aboutissant à l'ortho-propylphénol:



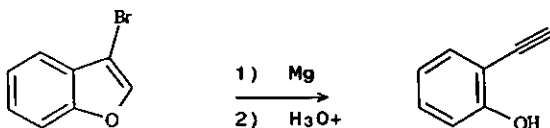
Selon ces auteurs, en faisant abstraction de la réduction ultérieure, l'ouverture s'expliquerait par une déprotonation en position 3 sous l'effet de la sodamine, suivie d'un réarrangement provoquant la rupture de la liaison carbone-oxygène:



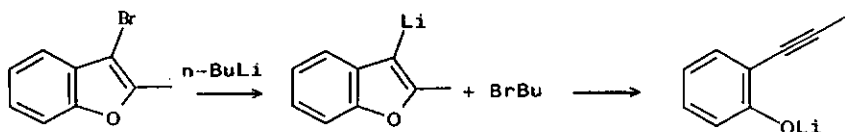
Il faut cependant remarquer que sur un benzofurane non substitué, l'hydrogène en position 3 est nettement moins acide que celui situé en 2. Cette différence est due à la proximité de l'éther.

- Ouverture du cycle benzofuranique -

Les expériences menées par GILMAN et coll. [27] sur le bromo-3 benzofurane montrent que l'action du magnésium provoque l'ouverture du cycle:



GABERT et coll. [28] utilisent le butyllithium sur un bromo-3 benzofurane substitué en position 2:

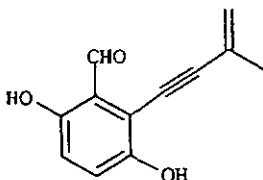


Ce dernier exemple montre qu'un organolithien en position 3 peut générer l'ouverture du cycle benzofuranique. Cat organolithien ne se forme que si la position 3 est activée. Par exemple; aucune réaction n'est observée entre le n-BuLi et le méthyl-2 benzofurane, contrairement à son homologue bromé en 3.

Comme l'halogénéation en 3 est difficile, nous avons concentré nos recherches sur d'autres moyens d'activer cette position. L'objectif a été atteint en plaçant en β un groupement éther ou hydroxyle (chap. 4.9.).

3.4. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE: METHODES DE SYNTHÈSE DE LA 'FRUSTULOSINE' ET DE LA 'SICCAYNE':

La frustulosine est un métabolite secondaire du champignon Stereum frustulosum. Il a été décrit pour la première fois par NAIR en 1977 [12]:

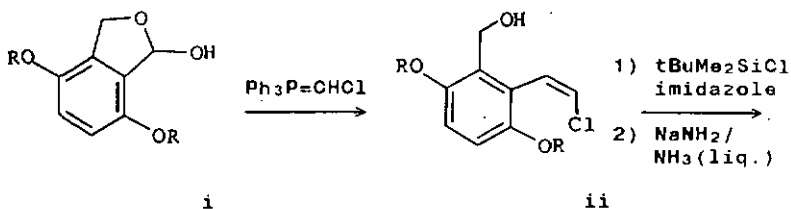


frustulosine

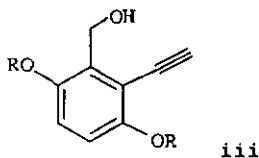
Trois synthèses différentes de ce composé extrêmement proche des métabolites d'Eutypa lete ont été publiées jusqu'alors:

ORR [13] propose une réaction de Wittig du chlorométhylène-triphénylphosphorane sur l'hémiacétal cyclique i (qui est formellement un alcool ortho-formyl-benzylique), menant au chlorure de vinyle ii.

Une déshydrohalogénéation par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide fournit le phénylacétylène iii:



R = -MEM
(-CH₂OCH₂CH₂OCH₃)

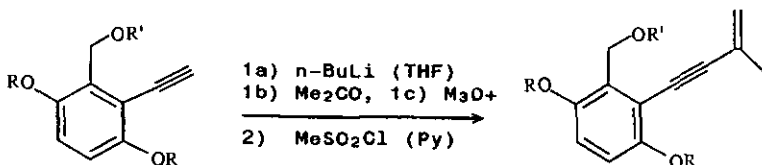


iii

La protection de l'alcool benzylique sous la forme d'un silyl-éther (TBDMS) n'a apparemment que le but de faciliter la purification du produit. Cette protection, qui est clivée lors de la réaction de déshydrohalogénéation, est réintroduite pour les étapes suivantes.

Le reste isopropényle est formé par la séquence des réactions suivantes:

- 1a) Déprotonation de l'acétylène par le butyllithium.
- 1b) Addition d'acétone sur l'anion acétylure.
- 1c) Hydrolyse acide de l'alcoolate formé.
- 2) Déshydratation de l'alcool par le chlorure de mésyle dans la pyridine.



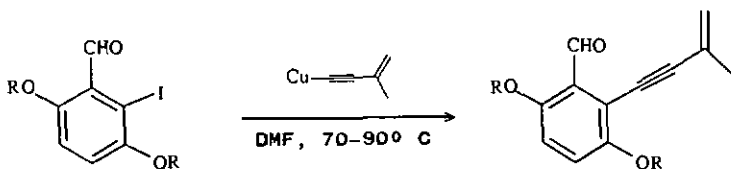
R = -MEM, R' = -TBDMS

Le "frustulosinol" est obtenu après totale déprotection.

Pour le "frustulosine", le silyl-éther est sélectivement enlevé dans le milieu AcOH-H₂O. Viennent ensuite l'oxydation de l'alcool benzylique par MnD₂ et la déprotection des phénols (AcOM-HCl aqueux).

Nous utiliserons plusieurs de ces réactions pour la synthèse de l'eutypine et d'analogue (chap. 4.1.).

Dans les deux articles de RONALD et coll. [14 a et b], la "frustulosine" est obtenue par couplage de l'acétylure de cuivre du méthyl-3 butène-3 yne-1 (40) :



[14 a] : R = H, [14 b] : R = -TBDMS

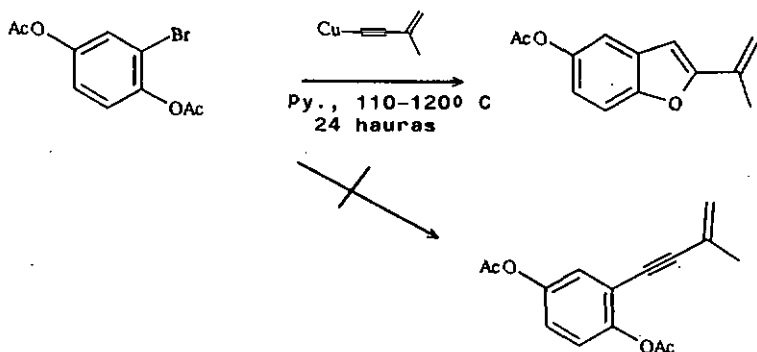
- Bibliographie: synthèses de la "frustulosine" -

Dans ces articles, les auteurs obtiennent la frustulosine avec un rendement de 25 % en opérant le couplage sur un ortho-iodophénol, et de 73 % si le phénol est protégé par un TBDMS. Ils signalent toutefois, dans le premier cas, la présence de la forme benzofuranique (20 %). La structure donnée pour ce composé (isopropényl-3 formyl-4 hydroxy-5 benzofurane) est probablement fautive, car le reste isopropényle, selon CASTRO [20], devrait plutôt se situer en position 2.

Nous avons synthétisé l'eutypine et différents métabolites d'Eutypa lata en appliquant ces méthodes de synthèse. En réalisant une réaction de couplage sur des phénols non protégés, même à relativement basse température (60° C), nous obtenons toujours la forme benzofuranique.

Nous avons déjà parlé de l'article de PINAULT et coll. [23] sur la synthèse de la siccayna, lors de la discussion théorique des réactions de couplage catalysées par le palladium (chap. 3.2.2).

Dans le même article, il est fait mention de tentatives infructueuses de couplage d'un acétylure de cuivre sur la diacétoxy bromohydroquinone:



Les bromobenzénés étant peu réactifs vis-à-vis des acétylures de cuivre. Les auteurs ont utilisé des conditions de réaction sévères face auxquelles la protection n'a pas résisté.

Pour la synthèse de phénylacétylènes par réaction de couplage, nous avons d'une part, toujours utilisé des iodures et, d'autre part, avons protégé le phénol en ortho par un groupe plus résistant (benzoato, méthoxy).

3.5. SCHEMAS DE SYNTHÈSE:

L'étude des méthodes de préparation des alcynes nous a permis d'échafauder des schémas de synthèse pour l'outypine et les métabolites analogues produits par le champignon Eutypa lata.

Dans les pages suivantes, nous présentons, non pas les schémas théoriques originels, mais les synthèses effectivement réalisées durant ce travail.

Les mêmes molécules étant souvent synthétisées plusieurs fois selon des méthodes différentes, il était impossible de présenter les résultats de façon globale, sans nuire à la clarté de l'ensemble. Nous les avons donc regroupés en 8 schémas thématiques.

Certains schémas conduisent à une ou plusieurs molécules cibles (schémas 1, 4, 5 et 8), les autres montrent les différentes structures issues d'une molécule de départ (schémas 2, 3, 6 et 7). Nous avons tenté de conserver cette division dans la présentation des résultats (chap. 4) et des modes opératoires (chap. 5).

Les réactifs et solvants utilisés de même que des numéros se rapportant aux modes opératoires (chap. 5) sont indiqués après chaque schéma.

Schémas de synthèse:

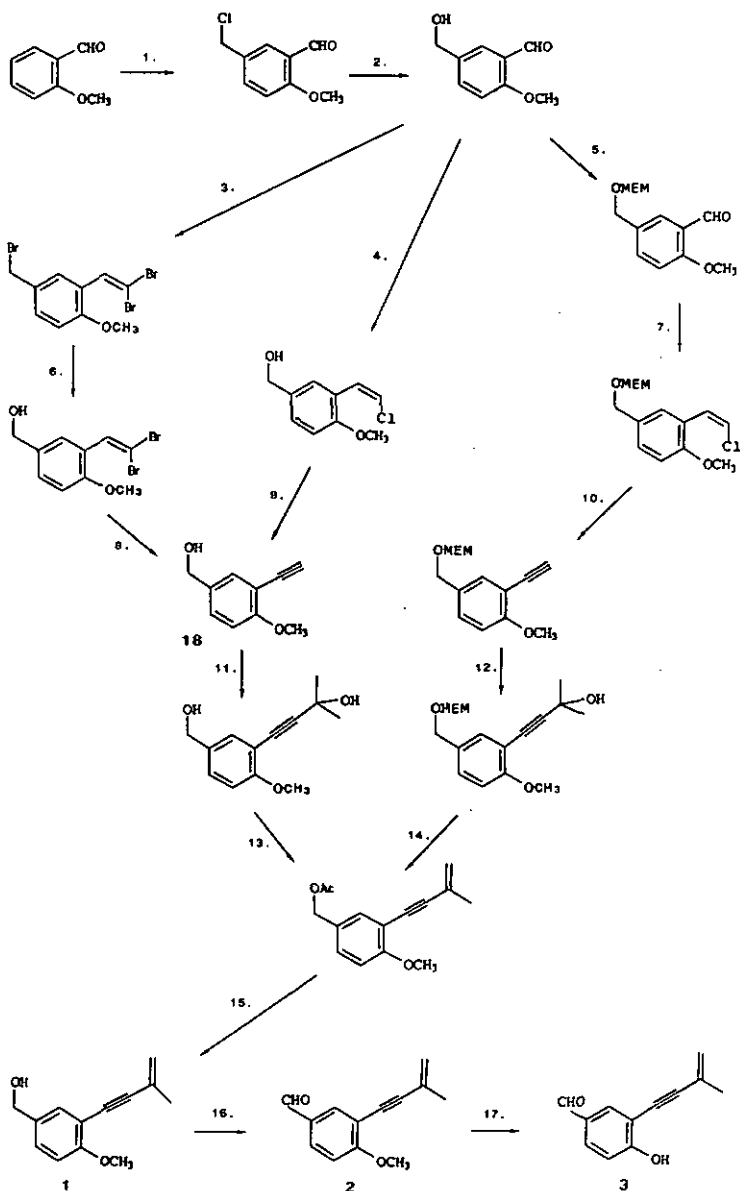
Schéma 1 : Synthèse de l' eutypine . (réaction de Wittig) .

Schéma 1 : Réactifs et conditions opératoires.

1. HCl 37 %, trioxane, ZnCl₂ (cat.), T amb., 3 h.
(5.1.1.).
2. NaOH aqu., reflux, 20-30 min.
(5.1.2.).
3. Ph₃P, CBr₄, CH₂Cl₂, T amb., 18 h.
(5.1.15.).
4. a) (Ph₃P-CH₂Cl)I, tBuOK, THF, 00 C, 12 h. b) H₃O+
(5.1.5.).
5. (CH₃OCH₂CH₂OCH₂Cl)NEt₃, CH₃CN, reflux, 72 h.
(5.1.3.).
6. Dioxane/H₂O, reflux, 2 h.
(5.1.16.).
7. (Ph₃P-CH₂Cl)I, tBuOK, THF, 00 C, 12 h.
(5.1.6.).
8. a) n-BuLi, THF, T amb., 15 h. b) H₃O+
(5.1.17.).
9. a) NaNH₂, NH₃ liq., 1 h. b) H₃O+.
(5.1.7.).
10. a) NaNH₂, NH₃ liq., 1 h. b) H₃O+.
(5.1.8.).
11. a) n-BuLi, THF, -300 C, 1 h. b) Me₂CO, T amb., 15 h.
c) H₃O+.
(5.1.9.).
12. a) n-BuLi, THF, -300 C, 1 h. b) Me₂CO, T amb., 15 h.
c) H₃O+.
(5.1.10.).
13. TsOH, AcOH, T amb., 1 h.
(5.1.11. a.).
14. TsOH, AcOH, T amb., 1 h.
(5.1.11. b.).
15. KOH equ. 2 %, T amb., 1 h.
(5.1.12.).
16. MnO₂, CH₂Cl₂, T amb., 18 h.
(5.1.13.).
17. BBr₃, CH₂Cl₂, 00 C, 5 h.
(5.1.14.).

Schémas de synthèse:

Schéma 2 : Dérivés obtenus à partir de l'eutypine.

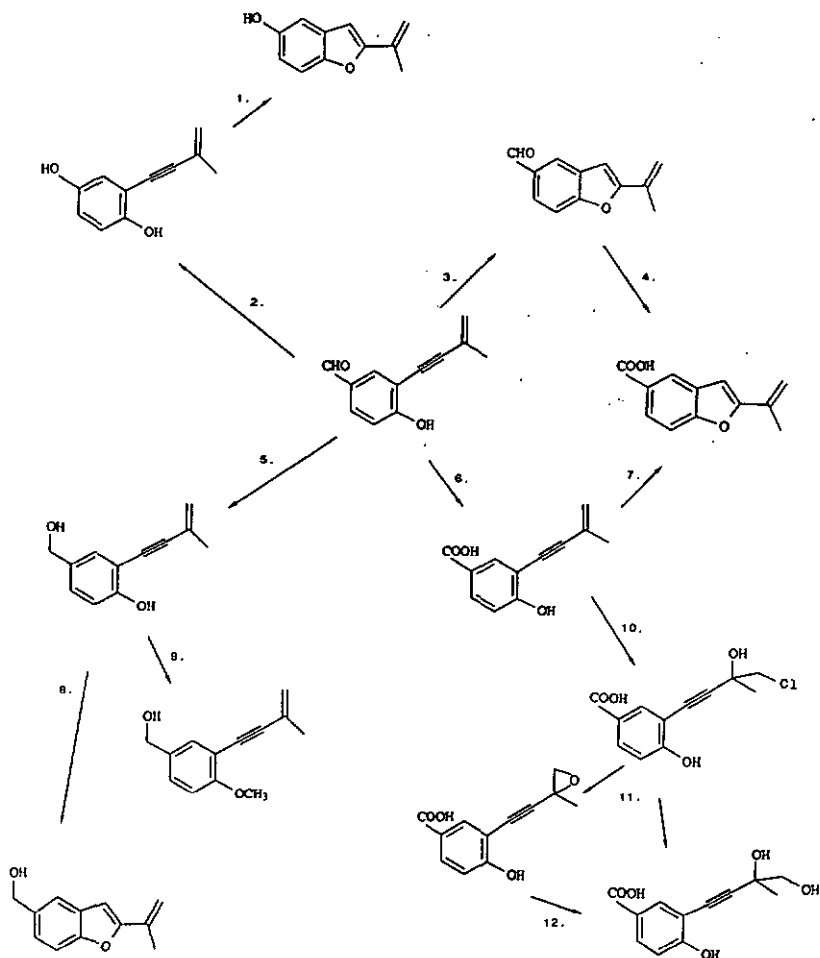


Schéma 2 : Réactifs et conditions opératoires.

1. Cu_2O , pyridine, reflux, 2 h.
(5.6.7.).
2. a) H_2O_2 , KOH aqu., T amb., 18 h. b) H_3O^+
(5.2.3.).
3. Cu_2O , pyridine, reflux, 2 h.
(5.6.1.).
4. NaClO_2 , $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, H_2O , T amb., 1 h.
(5.6.8. c).
5. a) NaBH_4 , NaOH aqu. 1 %, T amb., 2 h. b) H_3O^+ .
(5.2.4.).
6. NaClO_2 , $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, H_2O , T amb., 1 h.
(5.2.1.).
7. Cu_2O , pyridine, reflux, 2 h.
(5.6.8. b).
8. Cu_2O , pyridine, reflux, 2 h.
(analogie avec (5.6.1. b)).
9. Me_2SO_4 , K_2CO_3 anh., acétone, T amb., 3 h.
(analogie avec (5.3.4.)).
10. NaClO_2 (excès), $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, H_2O , T amb., 1 h.
(5.2.2.).
11. NaHCO_3 aqu., T amb.
(voir chap. 4.2. p 64-65).
12. NaHCO_3 aqu., T amb.
(voir chap. 4.2. p 64-65).

Schémas de synthèse:

Schéma 3 : Dérivés obtenus à partir de l'iodo-3 hydroxy-4 benzaldéhyde (27).

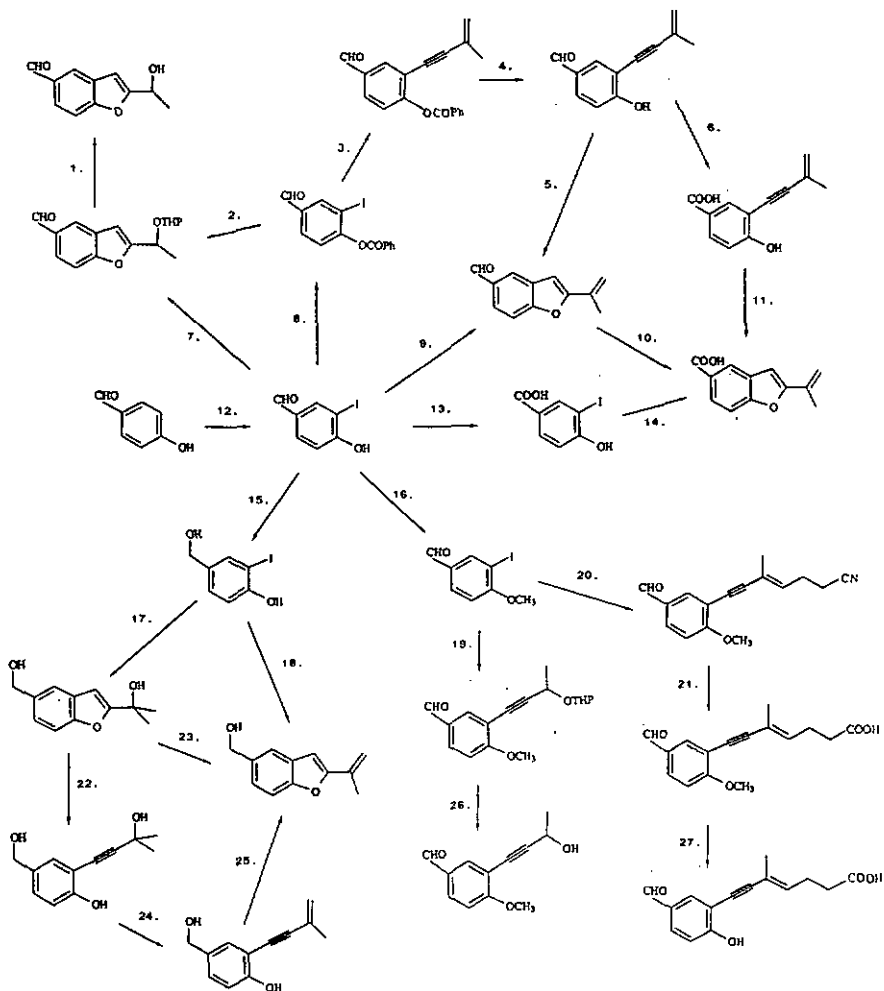


Schéma 3 : Réactifs et conditions opératoires.

1. Dioxane/H₂O, TsOH, T amb., 3 h.
(5.6.10.).
2. Cu-C≡C-C(CH₃)OTHP, DMF, 110-120° C, 60 h.
(analogie avec 5.6.9., voir aussi p. 87).
3. Cu-C≡C-C(CH₃)=CH₂, DMF, 110-120° C, 3 h.
(5.5.1.).
4. a) EtOH/H₂O, NaOH aqu. 3 %, T amb., 2 h. b) H₃O+.
(5.5.2.).
5. Cu₂O, pyridine, reflux, 2 h.
(5.6.1.).
6. NaClO₂, NH₂SO₃H, H₂O, T amb., 1 h.
(5.2.1.).
7. Cu-C≡C-C(CH₃)OTHP, DMF, 110-120° C, 30 h.
(5.6.9.).
8. C₆H₅COCl, Net₃, Et₂O, T amb., 30 min.
(5.3.5.).
9. Cu-C≡C-C(CH₃)=CH₂, pyridine, 80-100° C, 5 h.
(5.6.1. a).
10. NaClO₂, NH₂SO₃H, H₂O, T amb., 1 h.
(5.6.8. c).
11. Cu₂O, pyridine, reflux, 2 h.
(5.6.8. b).
12. a) I₂/KI, (CH₃)₂NH, T amb., 5 h 30. b) H₃O+.
(5.3.1.).
13. NaClO₂, NH₂SO₃H, H₂O, T amb., 1 h.
(5.3.7.).
14. Cu-C≡C-C(CH₃)=CH₂, pyridine, 80-100° C, 3 h.
(5.6.8. a).
15. a) NaBH₄, NaOH aqu. 1 %, T amb., 2 h. b) H₃O+.
(5.3.3.).
16. Me₂SO₄, K₂CO₃ anh., acétone, T amb., 3 h.
(5.3.4.).
17. H-C≡C-C(CH₃)₂OH, Cu₂O, pyridine, 80-90° C, 10 h.
(5.6.5.).
18. Cu-C≡C-C(CH₃)=CH₂, pyridine, 80-100° C, 5 h.
(analogie à (5.6.1. a)).
19. Cu-C≡C-C(CH₃)OTHP, DMF, 120-130° C, 50 h.
(5.5.5.).
20. Cu-C≡C-C(CH₃)=CH(CH₂)₂CN, DMF, 115-120° C, 72 h.
(5.5.7.).
21. Dioxane/KOH aqu. 2 N, reflux, 3 h.
(5.5.8.).

- Schémas de synthèse: -

Schéma 3 : Réactifs et conditions opératoires (suite).

22. a) n-BuLi, THF, T amb., 3 h. b) H₃O⁺.
(5.9.4.).
23. Toluène, TsOH (cat.), reflux, 2 h.
(5.6.6.).
24. a) AcOH, TsOH, T amb., 2 h. b) KOH aqu. 2 %, T amb.,
1 h. c) H₃O⁺.
(5.9.5. et 5.9.6.).
25. Cu₂O, pyridine, reflux, 2 h.
(analogie avec (5.6.1. b)).
26. Dioxene/H₂O, TsOH, T amb., 3 h.
(5.5.6.).
27. BBr₃, CH₂Cl₂, 0° C, 5 h.
(5.5.9.).

Schéma 4 : Synthèse de l' isoéutypine .

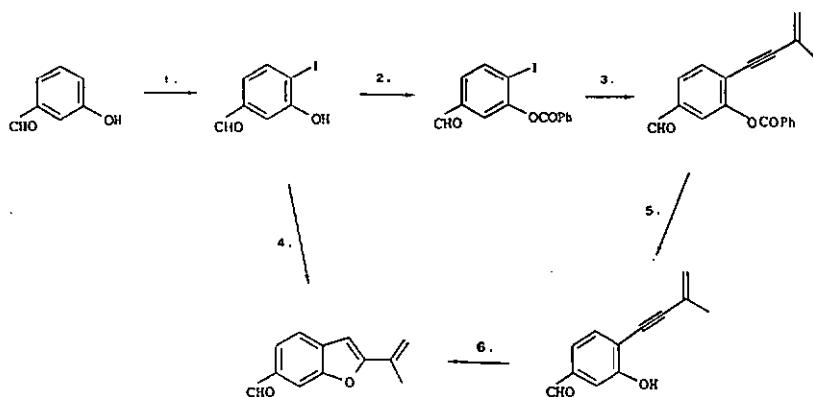


Schéma 4 : Réactifs et conditions opératoires.

1. a) I_2/KI , $(CH_3)_2NH$, T amb., 5 h 30. b) H_3O^+ .
(5.3.2.).
2. C_6H_5COCl , Net_3 , Et_2O , T amb., 30 min.
(5.3.6.).
3. $Cu-C\equiv C-C(CH_3)=CH_2$, DMF, 110-120° C, 3 h.
(5.5.3.).
4. $Cu-C\equiv C-C(CH_3)=CH_2$, pyridine, 80-100° C, 5 h.
(analogie avec (5.6.1. a)).
5. a) $EtOH/H_2O$, $NaOH$ aqu. 3 %, T amb., 2 h. b) H_3O^+ .
(5.5.4.).
6. Cu_2O , pyridine, reflux, 2 h.
(5.6.2.).

Schémas de synthèse:

Schéma 5 : Synthèses du cyano-1 méthyl-4 hexène-3 yne-1 (46, 47)

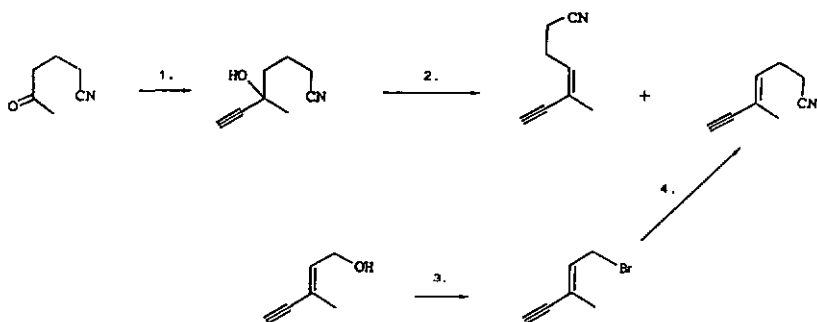
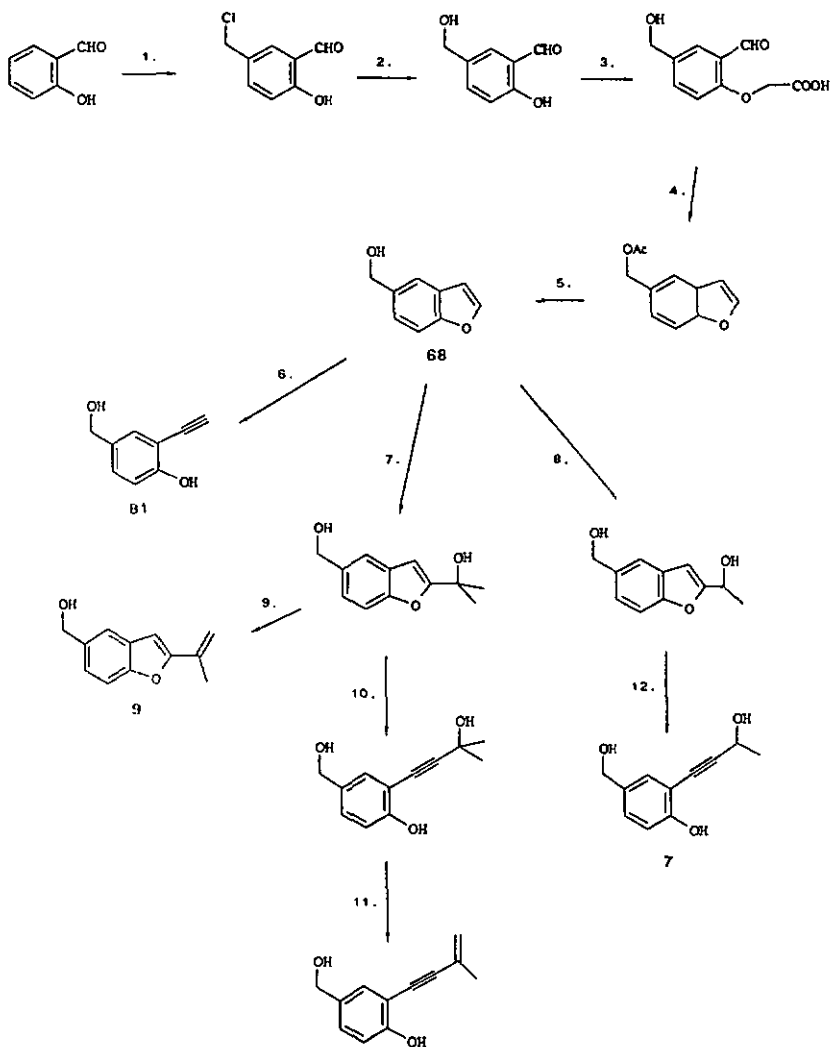


Schéma 5 : Réactifs et conditions opératoires.

1. a) $\text{H-C}\equiv\text{C-MgBr}$, THF, reflux, 15 h. b) H_3O^+ (5.4.3.).
2. POCl_3 , pyridine, T amb., 2 h. (5.4.4.).
3. Ph_3P , N-bromosuccinimide, CH_3CN , 100°C , 1 h. (5.4.5.).
4. $\text{Li-CH}_2\text{CN}$, THF, -70°C , 2 h. (5.4.6.).

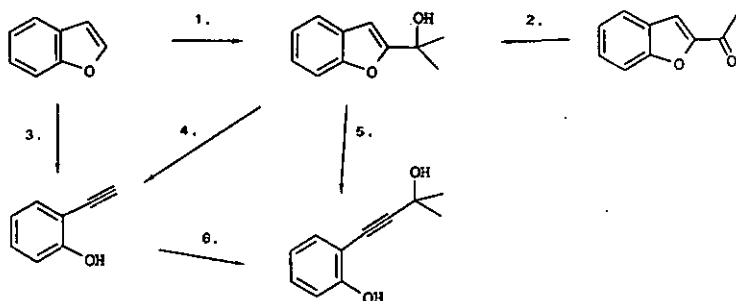
Schéme 6 : Synthèse de l'hydroxyméthyl-5 benzofurane (68) et dérivés.



- Schémas de synthèse: -

Schéma 6 : Réactifs et conditions opératoires.

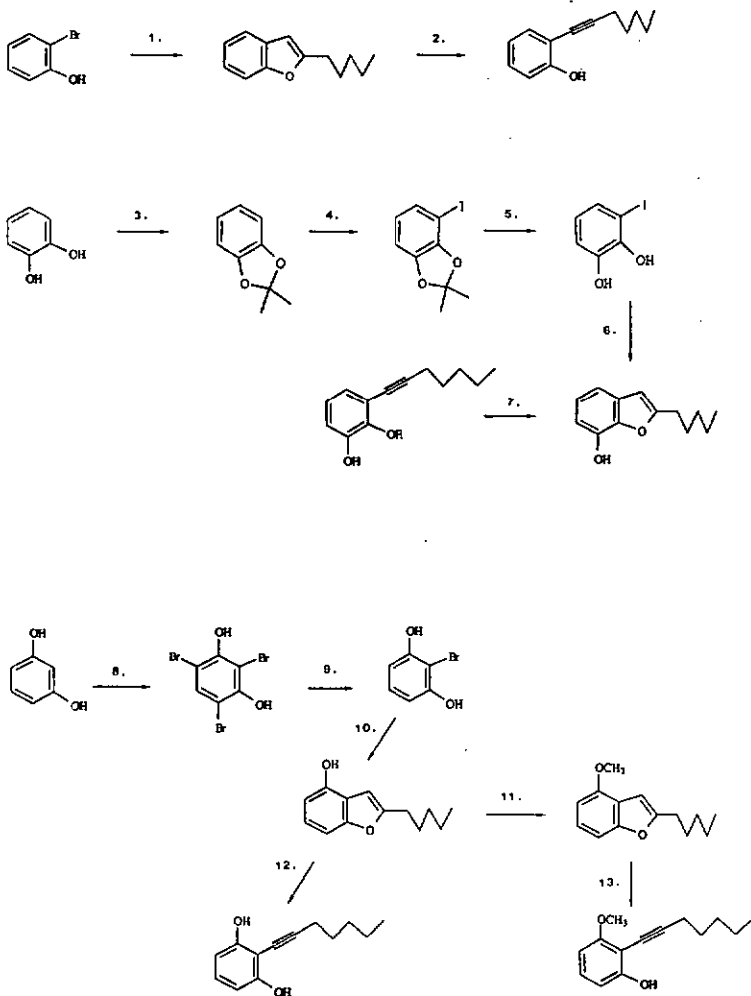
1. HCl 37 %, trioxane, ZnCl₂ (cat.), T amb., 3 h.
(5.7.1.).
2. NaOH aqu., reflux, 20-30 min.
(5.7.2.).
3. a) ClCH₂COOH, NaOH aqu. 5 %, reflux, 15 h. b) H₃O+.
(5.7.3.).
4. Ac₂O, AcOH, NaOAc, reflux, 10 h.
(5.7.4.).
5. KOH aqu., 2 %, T amb., 1 h.
(5.7.5.).
6. e) Na, pyridine, reflux, 4 h. b) H₃O+.
(5.9.2.).
7. a) n-BuLi, THF, 0° C, 1 h. b) Me₂CO, 10° C, 1 h.
c) H₃O+.
(5.7.6.).
8. a) n-BuLi, THF, 0° C, 1 h. b) MeCHO, 10° C, 1 h.
c) H₃O+.
(5.7.7.).
9. Toluène, TsOH (cat.), reflux, 2 h.
(5.6.6.).
10. e) n-BuLi, THF, T amb., 3 h. b) H₃O+.
(5.9.4.).
11. a) AcOH, TsOH, T amb., 2 h. b) KOH aqu. 2 %, T amb.
1 h. c) H₃O+.
(5.9.5. et 5.9.6.).
12. a) n-BuLi, THF, T amb., 3 h. b) H₃O+.
(5.9.7.).

Schéma 7 : Dérivés de la coumarone.**Schéma 7 :** Réactifs et conditions opératoires.

1. a) $n\text{-BuLi}$, THF, 0°C , 1 h. b) Me_2CO , 100°C , 1 h. c) H_3O^+ .
(5.8.1. a).
2. a) $\text{CH}_3\text{-MgI}$, THF, T amb., 2 h. b) H_3O^+ .
(5.8.1. b).
3. a) Na, pyridine, reflux, 4 h. b) H_3O^+ .
(5.9.1.).
4. a) Na, pyridine, reflux, 4 h. b) H_3O^+ .
(analogie avec 5.9.1.).
5. a) $n\text{-BuLi}$, THF, T amb., 3 h. b) H_3O^+ .
(5.9.3.).
6. a) $n\text{-BuLi}$, THF, 0°C , 1 h. b) Me_2CO , 100°C , 1 h. c) H_3O^+ .
(analogie avec 5.1.9.)

Schèmes de synthèse:

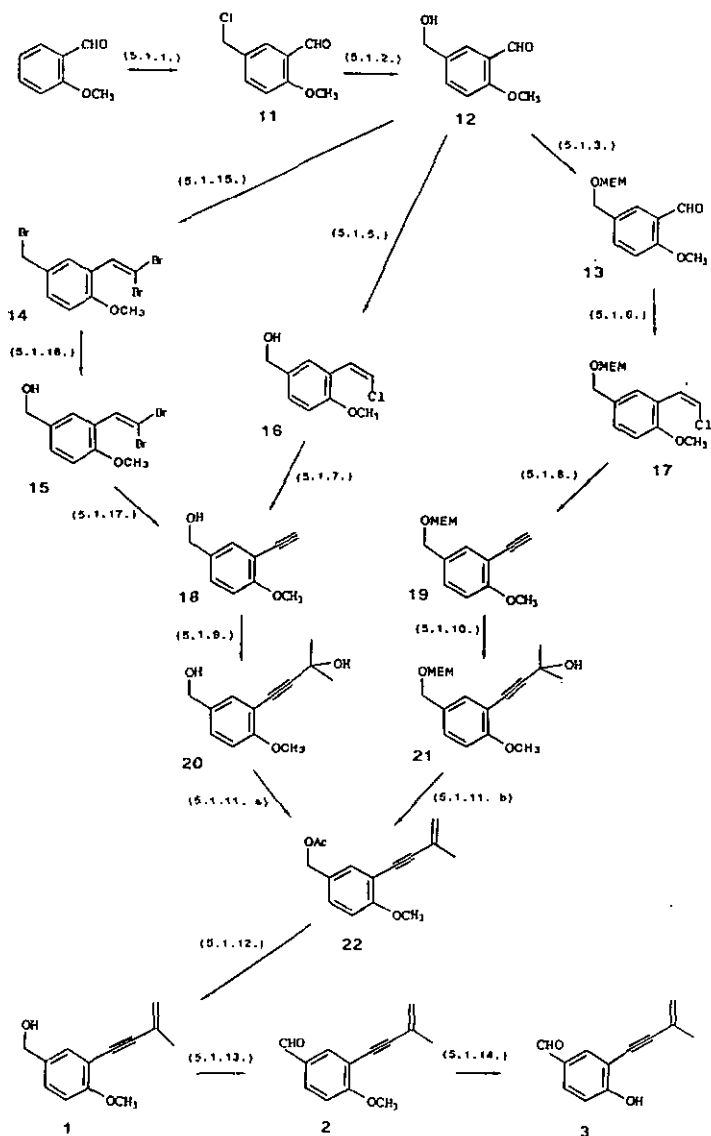
Schéma 8 : Autres benzofurènes (modèles pour la réaction d'ouverture).



Schéme 8 : Réactifs et conditions opératoires.

1. $\text{Cu-C}\equiv\text{C-C}_5\text{H}_{11}$, pyridine, reflux, 20 h.
(5.8.2.).
 2. a) $t\text{BuOK}/n\text{-BuLi}$, THF, T amb., 3 h. b) H_3O^+ .
(5.9.10.).
 3. $(\text{Me})_2\text{C}(\text{OMe})_2$, hexene, TsOH (cat.), reflux, 20 h.
(5.8.3.).
 4. a) $n\text{-BuLi}$, TMEDA, THF, 0° C, 6 h. b) I_2 , T amb. 15 h.
(5.8.4.).
 5. HCl equ. 5 %, reflux, 3 h.
(5.8.5.).
 6. $\text{Cu-C}\equiv\text{C-C}_5\text{H}_{11}$, pyridine, reflux, 20 h.
(5.8.6.).
 7. a) $t\text{BuOK}/n\text{-BuLi}$, THF, T amb., 3 h. b) H_3O^+ .
(5.9.11.).
 8. Br_2 , CH_2Cl_2 , T amb. 10 h.
(5.8.7.).
 9. a) Na_2SO_3 equ. 10 %, b) H_3O^+ .
(5.8.8.).
 10. $\text{Cu-C}\equiv\text{C-C}_5\text{H}_{11}$, pyridine, reflux, 20 h.
(5.8.9.).
 11. Me_2SO_4 , K_2CO_3 anh., acétone, T amb., 3 h.
(5.8.10.).
 12. a) $n\text{-BuLi}$, THF, T amb., 3 h. b) H_3O^+ .
(5.9.8.).
 13. a) $n\text{-BuLi}$, THF, T amb., 3 h. b) H_3O^+ .
(5.9.9.).
-

Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.1. :



4. RESULTATS ET DISCUSSION

4.1. FORMATION DE LA TRIPLE LIAISON:

Dans ce premier volet, la structure des métabolites acétyléniques d' Eutypa lata est construite par analogie à la synthèse de la frustulosine selon ORR [13].

Dans ce schéma (reproduit à la page précédente), les étapes importantes sont:

les réactions (5.1.5.), (5.1.6.) et (5.1.15), soit :

la formation d'une chloro- ou dibromooléfine par réaction de Wittig sur le benzaldéhyde 12 .

(5.1.7.), (5.1.8.) et (5.1.17.) :

la déshydrohalogénéation de cet halogénure vinylique en phénylacétylène.

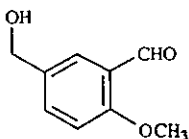
(5.1.9.) et (5.1.10) :

l'addition d'acétone sur cet alcyne (après déprotonation).

(5.1.11. a) (5.1.11. b) et (5.1.12.) :

l'obtention du premier métabolite acétylénique d' Eutypa lata par déshydratation de l'alcool terminal, (formation du reste méthyl-vinylique).

Le produit de départ de cette synthèse, est le méthoxy-2 hydroxyméthyl-5 benzaldéhyde (12) :



12

Dans la structure finale, la fonction aldéhyde formere l'alcyne; l'alcool, présent sur certains métabolites, pource être oxydé en aldéhyde (composés 2 et 3), en acide (4) ou en phénol (5); le méthoxy, également présent sur certains métabolites, donne un phénol après déméthylation.

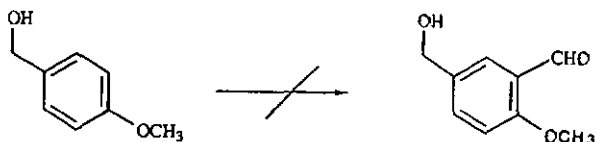
La protection du phénol sous la forme d'un éther semble être indispensable. Des essais de réaction de Wittig ont d'une part, été peu concluents sur les composés phénoliques, même en travaillent avec un excès de base. D'autre part, les phénols étant relativement peu stables, on évite, en les protégeant, un certain taux de dégradation et de polymérisation.

Pratiquement, la purification par chromatographie des éthers est plus facile que celle des phénols, à cause de leur plus faible polarité.

Plusieurs types d'éthers sont stables dans les conditions opératoires utilisées dans cette synthèse. Avec le phénol, nous aurions pu par exemple former les éthers MEM ou TBDMS, protections utilisées par DRR [13] et par RONALD et coll. [14] sur des composés analogues. Nous avons cependant choisi le méthoxy, principalement parce que ce groupe est présent dans plusieurs métabolites d' Eutypa leta .

Dans des essais préliminaires pour la synthèse de l'aldéhyde 12, nous avons essayé de formyler l'alcool pare-méthoxy-benzylque.

Les méthodes de Vilsmeier-Haack [16 b, p.487] (POCl_3/DMF), de Duff [16 b, p.49D] (hexaméthylénetétramine / acide trifluoroacétique), et l'acylation selon Friedel-Craft ($\text{Cl}_2\text{CHCOCH}_3 / \text{TiCl}_4$), ont échoué ou se sont avérées peu sélectives (figure 1).



12

Figure 1.

Chlorométhylation :

Nous avons alors changé de stratégie et opté pour une chlorométhylation de l'aniséldéhyde.

L'alcool désiré (12) est obtenu après hydrolyse du chlorure de benzyle 11 (figure 2).

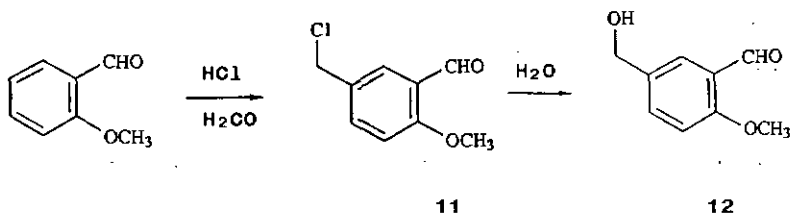


Figure 2.

Le mécanisme de cette réaction, qui est aussi un type de Friedel-Craft, est représenté à la figure 3). L'espèce réactive est un carbocation formé par l'attaque de l'acide sur le formaldéhyde. De la substitution par ce carbocation résulte en fait l'alcool 12, mais ce composé est halogéné in situ par l'excès d'acide chlorhydrique.

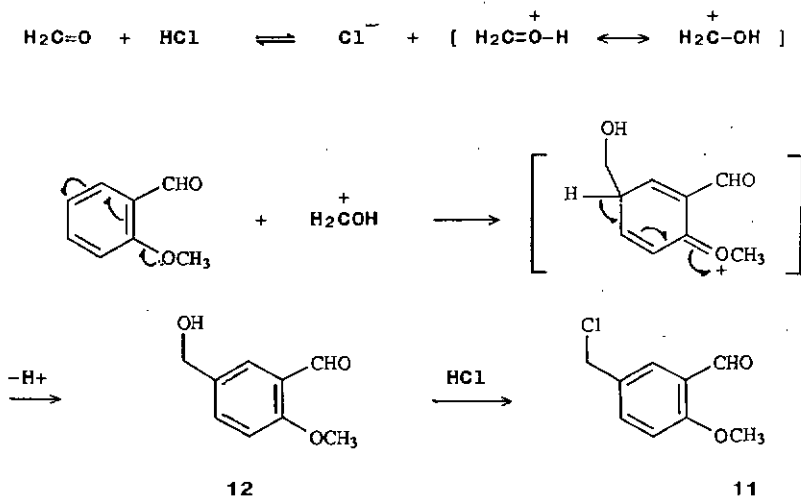


Figure 3.

Plusieurs réactifs peuvent être utilisés pour les chlorométhylations et autres réactions similaires [16 a], [29]:

Comme acide: HCl gazeux ou H₂SO₄ combiné avec de l'acide chlorhydrique concentré, POCl₃.

Comme alkylant: le formol, le paraformaldéhyde, le OMF et le chlorure de méthoxy-acétyl (H₃COCH₂COCl) sont couramment employés.

Pour cette réaction, que nous avons appliquée à deux reprises, nous avons utilisé un mélange de trioxane (trimère cyclique du formaldéhyde) et d'HCl aqueux concentré (37 %).

La chlorométhylation de l'anisaldéhyde (réaction 5.1.1.) et du salicyaldéhyde (5.7.1.) dans de telles conditions, donne les chlorures de benzyle désirés, avec des rendements respectifs de 75 et 54 %.

Nous attribuons le rendement plus faible du composé phénolique à une polymérisation partielle lors de la réaction.

D'un point de vue pratique, nous pensons qu'il est important de rappeler que le formaldéhyde, en présence d'acide chlorhydrique, peut former de l'éther bis chlorométhylé, un composé réputé cancérigène. C'est la raison pour laquelle, lors de la synthèse, nous n'utilisons rigoureusement qu'un équivalent de formaldéhyde par rapport au produit de départ.

Hydrolyse :

Une certaine dégradation des produits est observée lors de l'hydrolyse du chlorure de benzyle 11 .

Le meilleur rendement est obtenu avec des produits de départ très purs, en maintenant le pH du mélange réactionnel supérieur à 2 par l'adjonction d'une base, et en évitant un chauffage excessif.

L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Elle est stoppée par un rapide refroidissement lorsque le produit de départ n'est plus décelable.

Wittig avec Ph₃P=CHCl :

Pour la synthèse de la frustulosine, ORR [13] utilise un méthoxy-éthoxy-méthyl éther (MEM) comme protection de phénols. Cet éther est formé par l'action du sel de

triéthylamine du méthoxy-éthoxy-chlorométhane (MEMCl.NEt₃), sur l'alcool 12, dans l'acétonitrile bouillant [30] (réact. 5.1.3.).

Dans notre schéma de synthèse, une protection de l'alcool benzylique n'est pas indispensable. Mais, ayant observé une certaine dégradation de nos produits lors des premières étapes, nous nous sommes demandés si une protection ne permettrait pas d'augmenter le rendement des réactions à venir. C'est la raison pour laquelle nous avons emprunté deux voies parallèles: avec et sans protection.

Dans la réaction de Wittig, nous utilisons le tert-butylate de potassium pour la formation du chlorométhylène triphénylphosphorane.

Cette base n'est pas assez forte pour déprotoner l'alcool benzylique. Un seul équivalent est donc suffisant pour l'ensemble de la réaction.

Une analyse (par CG-SM et 1H-RMN) des produits de cette réaction de Wittig, nous indique que la chlorooléfine *cis* est formée en majorité (85 % du total d'alcènes). En plus de l'isomère *trans*, une petite quantité (2 %) des alcynes 18 et 19 est également produite (figure 4).

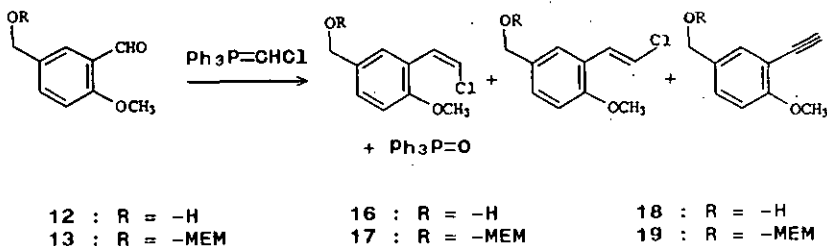


Figure 4.

Nous attribuons cette déshydrohalogénéation partielle au léger excès de base utilisé. En travaillant avec un large excès (2-3 équivalents), on augmente effectivement la proportion de phénylacétylène, mais au détriment du rendement général de la réaction.

L'action de l'émulsion de sodium (dans l'ammoniac liquide) sur le mélange cis/trans des chlorures vinyliques, fournit l'alcyne avec un rendement de 91 % pour l'alcool benzylique non protégé, et 83 % pour son homologue protégé.

Si le rendement est apparemment moins bon pour ce dernier, c'est parce qu'une partie de l'éther MEM est éliminée sous l'action de l'amidure de sodium (figure 5). Le taux de déshydrohalogénération avoisine tout de même 90 %.

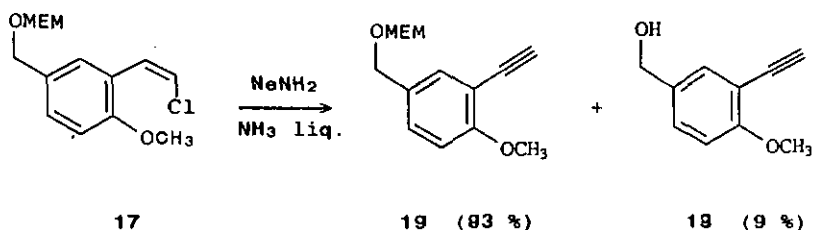


Figure 5.

Pour ces deux réactions (substitution et déshydrohalogénération), nous obtenons des rendements quasiment identiques, que l'alcool benzylique soit protégé ou non.

D'un point de vue pratique, cette protection n'est cependant pas inutile. En effet, une grande quantité d'oxyde de triphénylphosphine est produite lors du Wittig. Ce sous-produit et le chloroalcène non protégé ont un comportement chromatographique similaire, la purification du produit est donc fastidieuse. Par contre, l'éther, nettement moins polaire, est relativement aisé à isoler du mélange brut.

Wittig avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CBr}_2$:

Cet ylure, préparé in situ par addition de tétrabromure de carbone sur le triphénylphosphine, est plus simple à mettre en œuvre que le précédent.

L'inconvénient de cette méthode, est que l'alcool benzylique est bromé lors de la réaction (figure 6).

L'hydrolyse de ce bromure de benzyle peut cependant être réalisée, sans que le dibromoalcène ne soit touché, par chauffage dans un mélange d'eau et de dioxène.

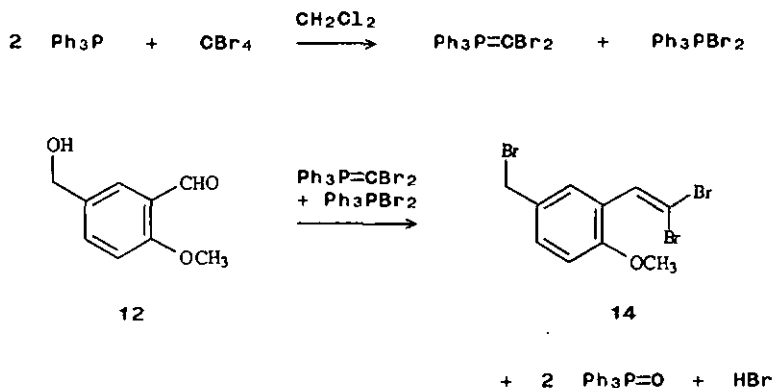


Figure 6.

La régénération de l'alcool est indispensable, avant le déshydrohalogénéation. En effet, les réactifs utilisés (n-BuLi ou Mg) réduiraient le bromure de benzyle en toluène.

La substitution avec Ph₃P=CBr₂ est également envisageable sur le chlorure de benzyle 11 (figure 2). On évite ainsi une hydrolyse inutile.

Déshydrohalogénéation :

L. V. MIJFTE et coll. [17 b], proposent d'utiliser le magnésium pour réduire la dibromooléfine en alcyne. Dans cette réaction, ils utilisent environ une mole de Mg par mole de dibromooléfine.

La présence de l'alcool benzylique sur notre structure empêche la formation de l'organo-magnésien. A moins de former l'alcoolate dans une première étape par l'adjonction d'une base forte, le magnésium est ici inutilisable.

COREY et coll. [17 a] utilisent le n-BuLi pour la déshydrohalogénéation. C'est de loin la méthode la mieux adaptée à notre cas. En tenant compte de l'alcool, 3 équivalents de base sont nécessaires, pour former l'alcyne de lithium. Ce carbanion peut théoriquement être alkylé lors de la même réaction, (addition d'un équivalent d'écétone par exemple). Pratiquement, nous nous sommes arrêtés au phénylacétylène 18, obtenu ici avec un rendement de 80 %.

Formation du reste "méthyl-vinyle" :

Ce reste est obtenu par déshydratation de l'alcool tertiaire 20. Cet alcool résulte de la substitution d'acétone sur l'alcyne 18 (figure 7).

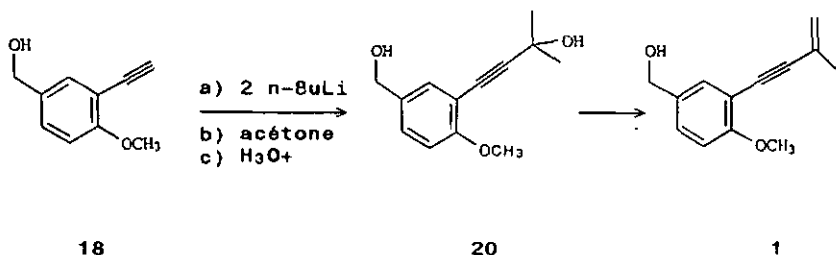


Figure 7.

Les alcools sont souvent déshydratés en milieu acide (H_2SO_4 , HCl , TsOH , acides de Lewis etc.).

Ces conditions ne conviennent pas particulièrement aux alcynes: dans une solution aqueuse acide ils s'hydrolysent facilement (Figure 8).

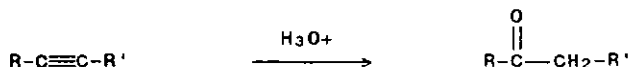


Figure 8.

D'autres méthodes de déshydratation passent par un intermédiaire acétylé, tosylé, ou mésylé.

Pour la synthèse de la frustulosine, ORR [13] a utilisé le chlorure de mésyle dans la pyridine (figure 9).

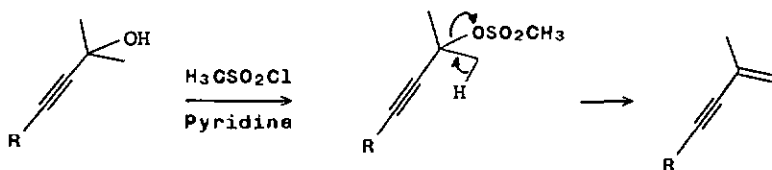


Figure 9.

Nous aurions pu appliquer les conditions basiques utilisées par ORR. Il nous restait cependant toujours une étape délicate à entreprendre: la déprotection de l'éther MEM.

Cette réaction doit obligatoirement avoir lieu en milieu acide. Nous avons donc recherché des conditions opératoires dans lesquelles ces deux réactions pouvaient avoir lieu simultanément.

Cet objectif a été atteint avec un mélange d'acide acétique et d'acide p-toluène sulfonique.

Avec ce mélange, nous réalisons lors de la même réaction, l'échange de l'éther MEM contre un acétyle, et la déshydratation de l'alcool tertiaire. Cette déshydratation passe vraisemblablement par l'intermédiaire d'une acétylation (figure 10).

Ces mêmes réactifs ont été également utilisés avec succès pour la déshydratation de l'alcool hydroxy-4 (hydroxy-3 méthyl-3 butynyl-1)-3 benzylique (85, réaction 5.9.5.) (figure 11). Le fait que le phénol et l'alcool soient acétylés in situ évite une polymérisation ou une cyclisation du produit.

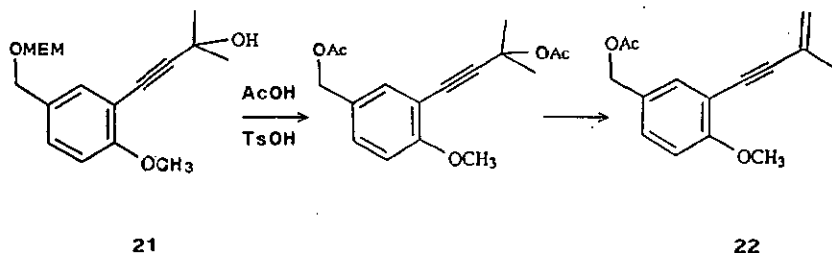


Figure 10.

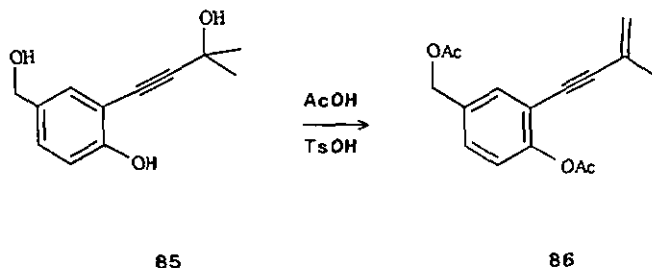


Figura 11.

Eutypine et dérivés synthétiques :

Le premier métabolite acétylénique d'Eutypa lata est obtenu après saponification de l'acétate 22. Il s'agit de l'alcool méthoxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 banzylique (1).

Les analyses spectrales ($^1\text{H-RMN}$, SM et IR), ainsi que les caractéristiques chromatographiques du produit synthétique (chap. 5.1.12.) sont identiques à celles du produit naturel [2], [3].

Pour le second métabolite, l'alcool banzylique est oxydé en benzaldéhyde. Le dioxyde de manganèse (MnO_2) de même que le trioxyde de chrome (CrO_3) donnant des résultats satisfaisants. Les données spectrales ($^1\text{H-RMN}$, SM et IR), ainsi que le comportement chromatographique, du méthoxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde (2), sont identiques pour les produits naturel et synthétique (chap. 5.1.13.), [2], [3].

L'autypine (3) est obtenue après déprotection du phénol. Cette déméthylation est réalisée par le tribromure de bore (BBr_3) (chap. 5.1.14.).

Le complexe de diméthylsulfure du tribromure de bore ($\text{BBr}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$) [31] donna également d'excellents résultats [15].

Par contre, les tentatives de déméthylation par l'iodure de triméthylsilane ($\text{I}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$) [32] ont échoué. Il sembla, d'après les résultats obtenus, que ce réactif s'additionne sur la triple liaison (figure 12).

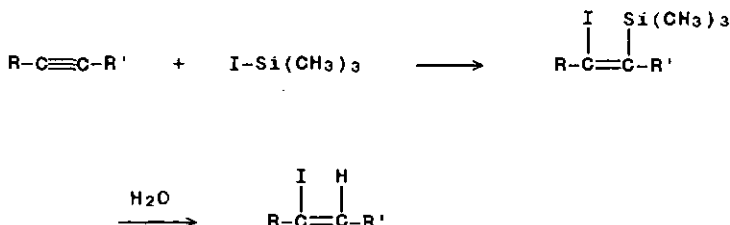


Figure 12.

Les données spectrales (^1H -RMN, SM et IR), et chromatographiques de l'autypina synthétique sont identiques à celles mesurées sur le produit naturel (chap. 5.1.14., et annexe), [2], [3].

Détermination du pKa de l'autypine :

Pour mieux comprendre le mode d'action de l'autypine, une étude a été entreprise sur la répartition de cette toxine dans les différentes parties d'un plant de vigne atteint d'autypiose (tronc, feuilles, sève, tiges, inflorescences) [3], [33].

Pour pouvoir détecter d'éventuelles traces de toxine dans des extraits végétaux, il est nécessaire de les purifier. C'est ici que la connaissance de la constante d'acidité de l'autypine est utile. En effet, en variant le pH d'extraction, il est possible d'écarter les composés neutres et acides pouvant gêner l'analyse. En connaissant le pKa de l'autypine précisément, il est possible de l'extraire en totalité, et d'une manière sélective.

La mesure du pKa n'avait jamais été réalisée sur le produit naturel car elle exige plusieurs dizaines de milligrammes de substance.

Pour cette détermination, nous avons titré, par HCl (0.006 M), une solution aqueuse du sel potassique de l'autypine (figure 13).

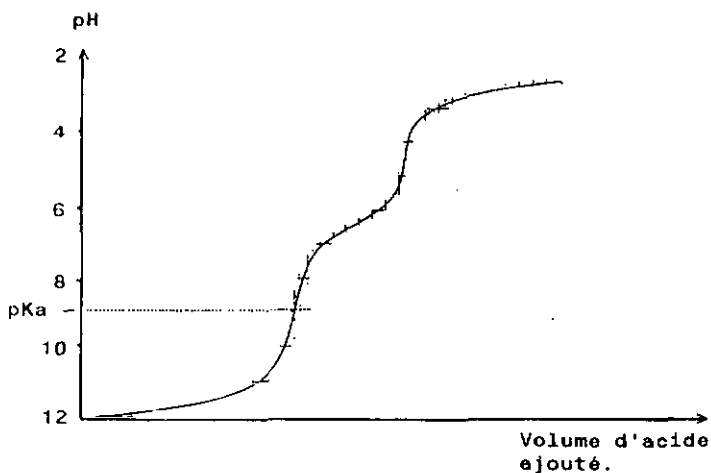


Figure 13. (Titration en retour de 40 mg d' eutypine).

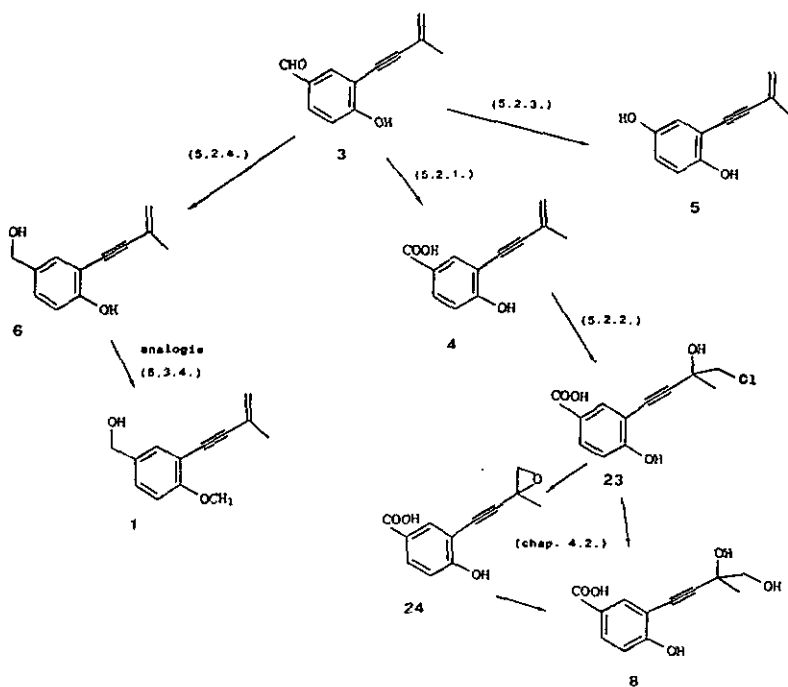
Le pH mesuré à demi-titration (milieu du premier saut) correspond au pK_a, soit:

$$\text{pK}_a \text{ eutypine} = 8.9 \pm 0.1$$

Cette relative acidité pour un phénol, s'explique par les effets électroniques conjugués de l'aldéhyde et de la chaîne latérale.

Résultats et discussion: oxydations de l'autypina

Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.2. :



4.2. OXYDATIONS ET REDUCTION DE L'EUTYPINE :

Quatre autres métabolites acétyléniques d' Eutypa lata sont obtenus à partir de l' eutypine par des réactions d'oxydation et de réduction.

Oxydation en acide :

Le permanganate de potassium ($KMnO_4$) est fréquemment utilisé pour la préparation des acides carboxyliques, non seulement à partir des aldéhydes mais aussi des alcools ou du groupe méthyle.

Le permanganate de tétrebutylammonium [34], contrairement au $KMnO_4$ qui n'est utilisable que dans l'eau, peut être employé dans les solvants organiques (le pyridine par exemple).

L'emploi de ces réactifs sur l' eutypine s'est traduit par une importante dégradation du produit.

LINDGREEN et coll. [35], proposent une oxydation rapide et efficace des aldéhydes en acide, par le chlorite de sodium ($NaClO_2$). Ce réactif a été utilisé avec succès par OUNZINGER et PULGARIN [36] sur des composés aromatiques polyfonctionnalisés, dans le cadre de la synthèse de depsidos et depsidones (métabolites lichéniques).

La réaction a généralement lieu dans un mélange d'eau et de dioxane. Dans ces conditions, le chlorite de sodium libère du chlore moléculaire. Afin d'éviter une chloration du produit, LINDGREEN ajoute un capteur de chlore au milieu réactionnel (acide sulfémique (NN_2SO_3H)).

L'acide sulfémique est très efficace contre la chloration des noyaux aromatiques, mais protège moins les alcènes. En effet, l'"eau de chlore" ($HOCl$) formée dans le milieu réactionnel peut s'additionner sur les liaisons multiples [16 b] (figure 14).

Nous avons observé que l'aldéhyde réagissait plus vite que l'alcène et l'alcyne. C'est pourquoi, pour l'oxydation de l' eutypine en l'acide 4 (chap. 5.2.1.), et afin d'éviter les oxydations indésirables, nous employons une quantité de chlorite légèrement déficitaire.

Les caractéristiques spectrales (1H -RMN, SM, IR) et chromatographiques de l'acide hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzoïque (4) naturel et synthétique sont identiques [3].

- Résultats et discussion: oxydations de l'eutypine -

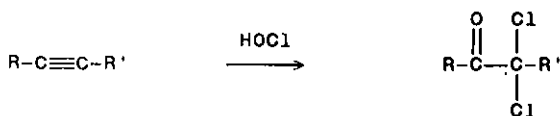
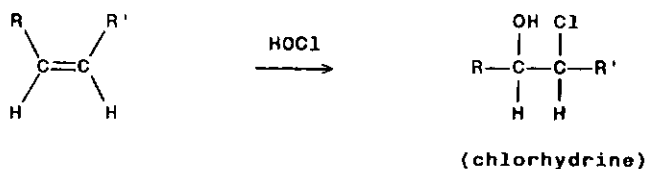


Figure 14.

En utilisant deux équivalents de chlorite de sodium, le chlorhydrino 23 est formée quantitativement (figure 15).

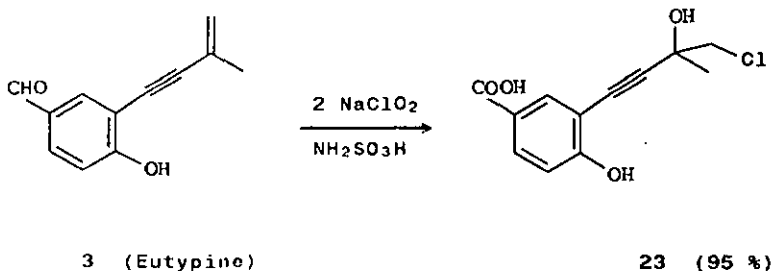


Figure 15.

L'hydrolyse basique des halohydrines est couramment employée pour la synthèse des époxydes [16 b]. Les différents essais d'hydrolyse du composé 23, même avec une base faible comme le bicarbonate, ont tous conduit à un mélange de l'époxyde 24 et du glycol 8 (figure 16).

Résultats et discussion: oxydations de l'eutypine

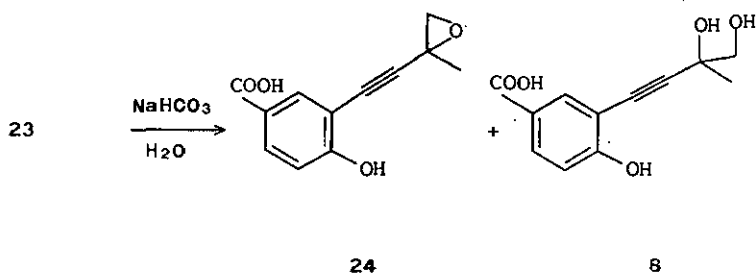


Figure 16.

Le glycol **8** est un métabolite d' Eutype late isolé par DE ANGELIS [3].

Oxydation en phénol :

L'action de l'acide m-chloro perbenzoïque (m-CPBA) sur l' eutypine ne mène ni à l'époxyde **25**, ni au phénol **5**, par une réaction de type Baeyer-Villiger [37] (figure 17). Lors de cet essai d'oxydation, l' eutypine est totalement dégradée.

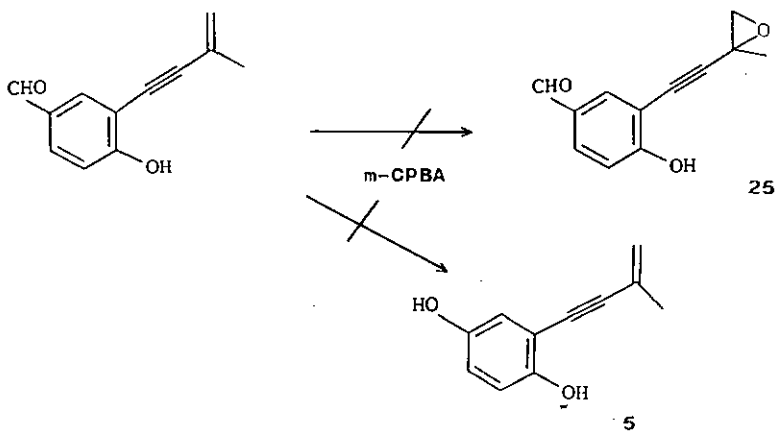


Figure 17.

- Résultats et discussion: oxydations de l'eutypine -

Pour la synthèse de l'hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-2 phénol (5), nous avons utilisé avec succès une oxydation selon Dakin [38].

Cette réaction de Dakin, dont le mécanisme est présenté à la figure 18, est un cas particulier de Beeyer-Villiger, utilisant de l'eau oxygénée. Elle se déroule en milieu basique et n'est en principe applicable que sur les ortho- et para-hydroxy-benzaldéhydes.

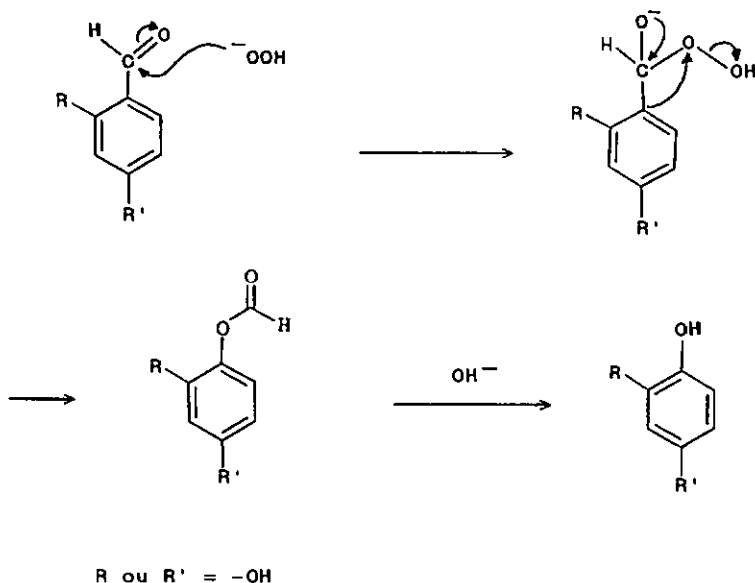


Figure 18. (Oxydation selon Dakin .)

SYPER [38 c] parvient à oxyder des benzaldéhydes non hydroxylés par l'utilisation de catalyseurs séléniques.

Les données spectrales (¹H-RMN, SM, IR), de même que le comportement chromatographique du phénol 5 synthétique, sont identiques à ceux du produit naturel [2], [3].

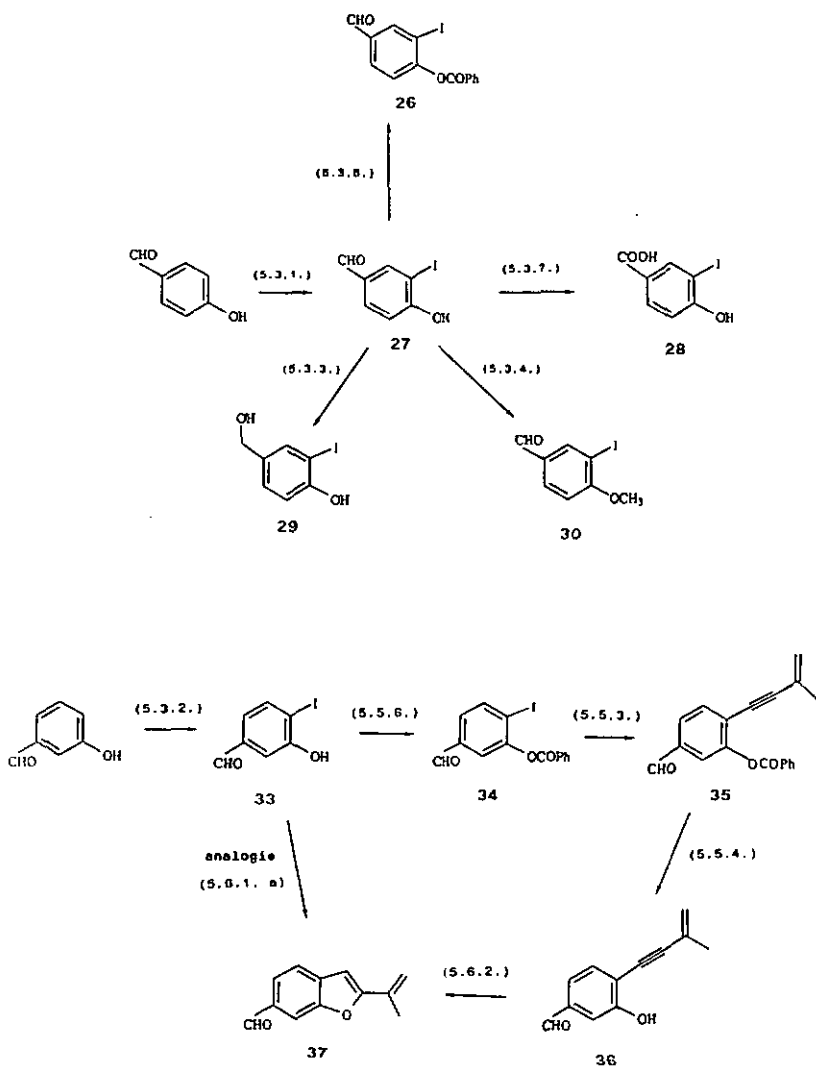
- Résultats et discussion: réduction de l'eutypine -

Réduction en alcool :

L'alcool hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzyl-lique (6) est obtenu avec un rendement de 95 %, par réduction de l'eutypine au borohydrure de sodium (NaBH_4).

Les caractéristiques spectroscopiques ($^1\text{H-RMN}$, ^5M , IR) et chromatographiques des produits naturel [2], [3] et synthétique sont identiques.

Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.3. :



4.3. DERIVES IODES :

Les travaux de CASTRO et coll. [20] ont montré que pour la synthèse de benzofuranes, et autres molécules cycliques, la substitution d'acétylures de cuivre pouvait avoir lieu sur un atome de brome. Par contre, en absence de catalyseur (complexes de palladium), seuls les iodures sont suffisamment réactifs pour la préparation de phénylacétylènes.

Pour la synthèse de phénylacétylènes et de benzofuranes, nous sommes partis d'iodo-3 hydroxy-4 benzaldéhyde (27).

Ce produit est aisément préparé par iodation directe du p-hydroxy-benzaldéhyde selon la méthode de BARNES et coll. [39]. La position relative (en para l'une de l'autre) de ces deux fonctions est favorable à une halogénéation en ortho du phénol.

Pratiquement, nous travaillons avec une quantité d'iode déficitaire, afin de minimiser la formation de composés polyhalogénés. Il est en effet plus aisé de séparer le composé monoiodé du produit de départ, que du diiodé.

Dans le but de synthétiser des dérivés de l'eutypine, nous avons d'une part oxydé l'aldéhyde 27 en acide 28, par le chlorite de sodium, et d'autre part, réduit en alcool 29, par le NaBH_4 (figure 19).

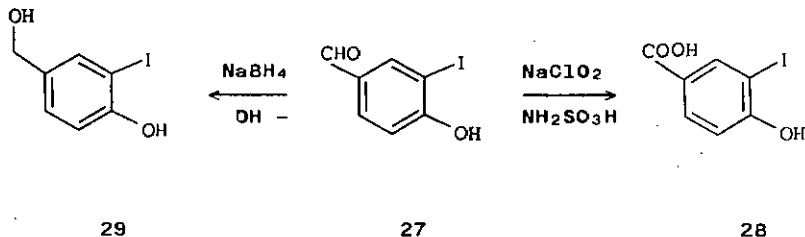
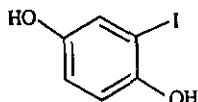
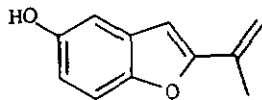


Figure 19.

Les essais d'oxydation selon Dekin du benzaldéhyde 27 en vue d'obtenir le phénol 31, ont échoué. La synthèse de l'hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 phénol (5) et de l'isopropényl-2 hydroxy-5 benzofurane (10), par couplage sur l'hydroquinone iodée 31 a donc été abandonnée.



31



10

Protection du phénol :

Comme nous l'avons déjà mentionné dans l'introduction (chap. 3.2.2.), le phénol en ortho de l'halogène doit être protégé pour éviter la formation d'un benzofurane lors du couplage.

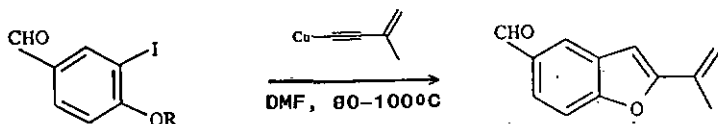
L'éther méthylique 30 a été utilisé pour la synthèse des métabolites méthoxylés. A cause de sa résistance, il a également servi de protection pour les réactions de longue durée et se déroulant à température élevée (réactions 5.5.5. et 5.5.7.).

Cet éther méthylique est formé sur le phénol 27 par le sulfate de diméthyle selon un mode opératoire classique (chap. 5.3.4.).

Pour la synthèse de l'eutypine, nous avons recherché un groupe protecteur plus aisé à enlever que le méthoxy. Les essais avec les éthers MEM, THP, TMS et TBOMS, ont tous fourni le benzofurane 32 comme unique produit (figure 20).

Connaissant la bonne stabilité de l'eutypine en milieu basique, nous avons étudié les possibilités de protéger le phénol sous la forme d'un ester.

L'ester de l'acide benzoïque s'est révélé être suffisamment stable dans les conditions de synthèse de l'eutypine (DMF à 90-120° C pendant 3 à 5 heures). Cependant, lorsque la température du milieu réactionnel dépasse 120° C, des traces de N,N-diméthyl benzamide, accompagnées du benzofurane 32, indiquent une réaction de transestérification avec le solvant (DMF).



R = MEM, THP, TMS, TBDMS

32

Figure 20.

Le benzoate est aisément mis en place sur le phénol 27 par réaction du chlorure de benzoyle, en présence d'un équivalent de triéthylamine.

Isoeutypine :

La région des protons aromatiques du spectre RMN de l'eutypine (figure 21) indique clairement une substitution de type: 1,2,4. Les deux protons adjacents constituent le partie AB d'un système ABM. Le proton 4 situé entre l'aldéhyde et la chaîne acétylénique montre un couplege fin de type "méte" avec le proton 2.

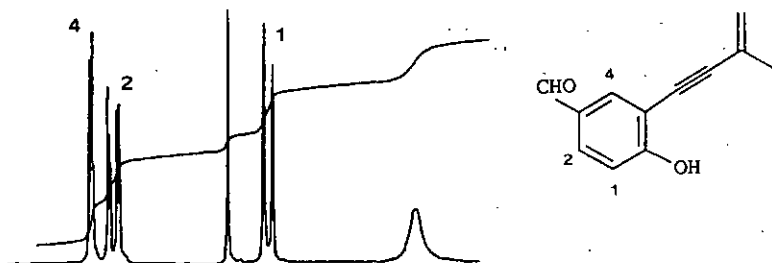
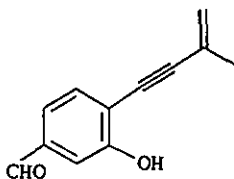


Figure 21. (Région des protons aromatiques du spectre RMN de l'eutypine).

La structure établie par RENAUD [2] (et confirmée par notre synthèse) est représentée sur la figure 21.

Le cycle aromatique de l' isoeutypine (30) (figure 22) est également substitué en 1,2,4. Seule la position de l'aldéhyde a changé.



30

Figure 22. (Isoeutypine)

Nous nous sommes demandé, si, par une malencontreuse coïncidence, les déplacements chimiques des protons aromatiques de l' isoeutypine ne pouvaient pas être identiques à ceux de l' eutypine .

Nous avons donc synthétisé l' isoeutypine en guise de "démonstration par l'absurde". La comparaison des spectres ¹H-RMN de ces deux isomères a en effet confirmé que la structure de l' isoeutypine était différente de celle établie per RENAUD [2] pour l' eutypine .

La synthèse de cet isomère est analogue à celle de l' eutypine (voir schéma 4, page 40).

Le produit de départ est l'hydroxy-3 iodo-4 benzaldéhyde (33) . Nous l'avons préparé à partir de méte-hydroxy-benzaldéhyde, selon le mode opératoire utilisé pour l'iodation de l'isomère para (réaction 5.3.1.). Un seul produit a été obtenu, avec un rendement de 56 %, alors que trois isomères sont théoriquement possibles (en ortho et para du phénol). Si, pour des raisons d'encombrement, on élimine le composé substitué en 1,2,3, les isomères 33 et 39 restent les plus probables (figure 23).

Nous avons trouvé trois exemples d'iodation du méte-hydroxy-benzaldéhyde dans le littérature [40]. Tous les auteurs prétendent avoir obtenu l'isomère 39 .

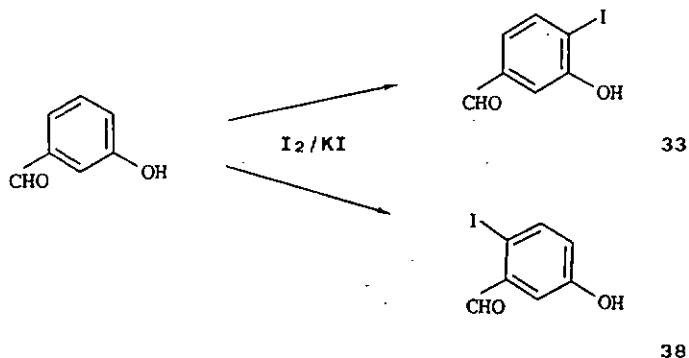


Figure 23.

Le point de fusion de notre composé est rigoureusement identique à celui du produit mentionné dans ces références.

Dans le tableau 1, le RMN du proton de notre produit est comparée à celle de la littérature [40 c], et à une estimation, selon les règles d'additivité [41], des déplacements chimiques des composés 33 et 38.

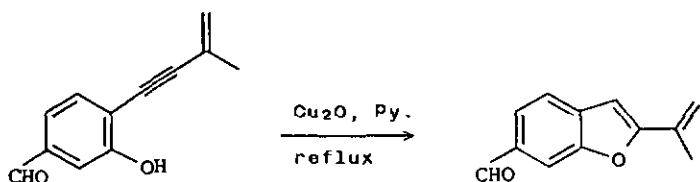
Tableau 1. (Déplacements chimiques du produit d'iodation du méta-hydroxy-benzaldéhyde).

Produit synthétisé		Litt. [40 c] Acétone D ₆	Dépl. estimés	
CDCl ₃	Acétone D ₆		33	38
7.19 dd	7.18 dd	7.14 dd	7.52	7.17
7.45 d	7.41 d	7.45 d	7.52	7.52
7.88 d	8.00 d	7.95 d	7.57	7.52
5.8 (OH)	9.6 (OH)	3.0 (OH)		
9.93 s	9.94 s	9.90 s		

La comparaison du spectre RMN (dans l'acétone D₆) de notre produit avec la littérature, nous indique qu'il s'agit bien du même isomère.

L'estimation des déplacements chimiques par le règle d'additivité n'est pas assez précise pour trancher entre les structures 33 et 38.

Nous avons cependant la preuve que le produit synthétisé est bien l'isomère 33. En effet, nous décrivons, aux chapitres 4.6 et 5.6.2., une méthode très simple pour cycliser les ortho-hydroxy-phénylacétylènes en benzofuranes. Le fait que l'isoeutypine (35) (synthétisée à partir de l'iodure 33) puisse, par cette réaction, être convertie en benzofurane 37 montre que l'atome d'iode était bien en ortho du phénol (figure 24).



Isoeutypine (35)

37

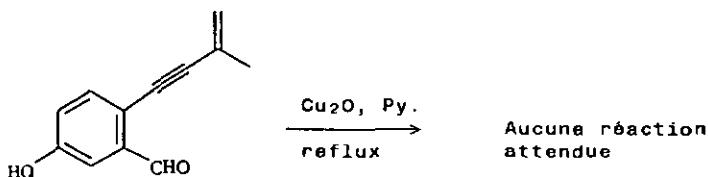
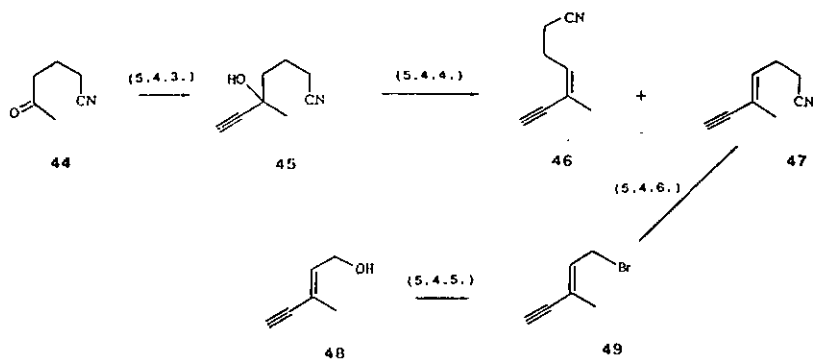


Figure 24.

Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.4. :



4.4. ALCYNES ET ALCYNURES DE CUIVRE :

Nous discutons dans ce chapitre de la préparation des alcynes aliphatiques utilisés dans ce travail.

Synthèse du méthyl-3 butène-3 yne-1 (40) :

Cet hydrocarbure, sous la forme complexée avec le cuivre (I), permet la synthèse de l'eutypine et des autres métabolites acétyléniques et benzofuraniques d'Etype lata substitués par le reste méthyl-vinyle.

40 est obtenu par déshydratation du méthyl-3 hydroxy-3 butyne-1 (39). Cet alcool, qui est disponible sur le marché (Fluka), peut être synthétisé par alkylation de l'acétylure de sodium sur l'acétone.

Pour la déshydratation, les meilleurs rendements sont obtenus avec un mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique.

Dans ce milieu réactionnel, l'alcool 39 est acétylé. L'ester instable formé se décompose ensuite rapidement en éliminant de l'acide acétique (figure 25).

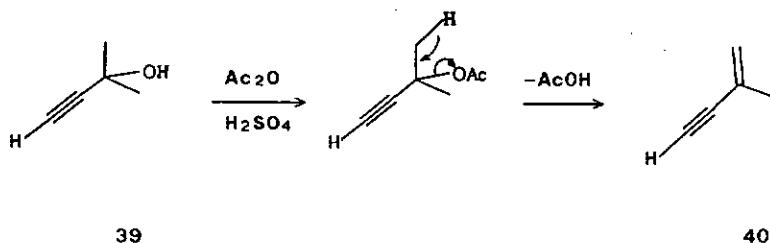


Figure 25.

Cette réaction est fortement exothermique et a un caractère légèrement explosif à cause du bas point d'ébullition de l'hydrocarbure 40. Il est cependant facile de la contrôler en ajoutant goutte à goutte sur le produit

de départ, un mélange de réactif (anhydride acétique) et de catalyseur (H_2SO_4) .

Acétylures de cuivre :

Plusieurs méthodes, apparemment très voisines, existent pour la préparation de ces complexes. Selon le mode opératoire utilisé, des résultats différents sont parfois obtenus. Il n'existe donc pas de "recette" universelle, et des mises au point doivent être réalisées de cas on cas.

Le méthode d'ATKINSON et coll. [42 a] est peut-être la plus simple à mettre en œuvre :

A de l'iodure de cuivre (CuI) dissout dans l'ammoniaque concentrée est additionnée une solution éthanolique de l'alcyne. Après quelques minutes de réaction, le tout est jeté dans un grand volume d'eau dégazée. Le complexe jaune orangé qui précipite généralement à ce moment-là, est récolté par filtration ou par centrifugation.

Ces complexes sont stables à l'air après séchage. Certains auteurs [16 a] mettent cependant en garde contre le caractère explosif des acétylures de cuivre. Ceci est surtout valable pour les complexes d'acétylènes très volatiles.

Le rendement est souvent peu élevé (de 5 à 60 %), et dépend beaucoup des fonctions portées par l'alcyne. Dans le tableau 2 est répertorié l'ensemble des acétylures de cuivre utilisés dans ce travail.

En examinant ces résultats, nous constatons que l'alcool 39 ne forme pas de complexe, et que l'acétylure obtenu avec l'hydroxy-3 butyne-1 (41) est trop instable pour être utilisé (figure 26).

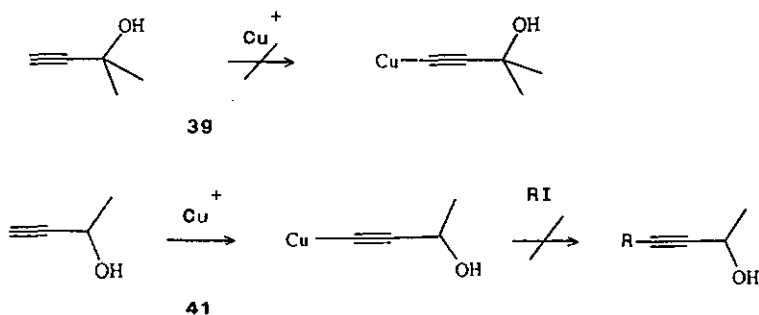









Figure 26.

- Résultats et discussion: alcynes -

L'acétylure de cuivre de l'hydroxy-3 méthyl-3 butyne-1 (39), n'est pas réellement indispensable. Nous avons détourné le problème par l'utilisation du produit déshydraté 40.

Dans le cas de l'hydroxy-3 butyne-1 (41), un complexe est obtenu avec un très bon rendement, mais il se décompose rapidement dès qu'il est mis dans les conditions opératoires nécessaires au couplage. Une plus grande stabilité est obtenue en protégeant l'alcool sous la forme d'un THP (42) [42 b].

Tableau 2 Acétylures de cuivre utilisés.

Alcyne n°: (synthèse(s) n°)	Rendement: (%)	Applications: (synthèse(s) n°)
 39	env. 5	-- (instable)
 40 (5.4.1.)	40-50	(5.5.1.), (5.5.3.) (5.6.1.), (5.6.8.)
 41	60	-- (instable)
 --	0	--
 42 (5.4.2.)	25-35	(5.5.5.)
 47 (5.4.3.), (5.4.6.)	40-55	(5.5.7.)
 --	50	(5.8.2.), (5.8.6.) (5.8.9.)

Pseudo-eutypine :

La pseudo-eutypine (43) a été synthétisée dans le but de produire des anticorps capables de reconnaître l'eutypine.

Pour qu'une substance étrangère déclenche, dans un organisme vivant, la fabrication d'anticorps, il est nécessaire, d'une part, qu'elle ne soit pas métabolisée, auquel cas elle serait modifiée ou détruite, et d'autre part, qu'elle ne puisse pas être rejetée ou éliminée facilement.

De par sa structure, on peut prévoir que l'eutypine soit très mobile dans un organisme animal. Il est donc probable qu'elle soit rapidement éliminée, et qu'elle ne convienne pas pour la production d'anticorps.

La structure de la pseudo-eutypine est celle de l'eutypine, mais prolongée sur la chaîne latérale de quelques atomes de carbone terminés par un acide carboxylique. On pense que cette molécule, tout en gardant les propriétés de la toxine naturelle, a la capacité de former une liaison peptidique avec une fonction amine libre (d'une protéine par exemple) (figure 27). Le même résultat serait obtenu en terminant la pseudo-eutypine par une fonction amine. La liaison, dans ce cas-là, aurait lieu sur un acide carboxylique.

La molécule est immobilisée par cette liaison peptidique. Cette situation est donc favorable à la production d'anticorps.

La chaîne hydrocarbonée porteuse de l'acide carboxylique, joue le rôle d'espaceur. On s'assure ainsi que la partie active de la molécule reste accessible.

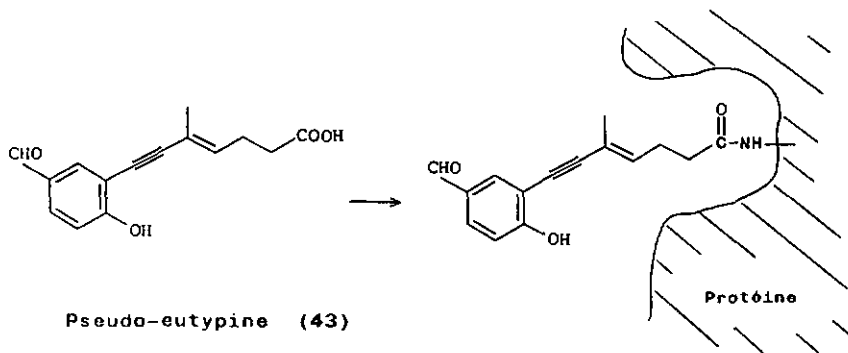


Figure 27.

La pseudo-eutypine se présentera de façon différente, suivant le site dans lequel elle se fixera. L'organisme fabriquera un anticorps pour chaque situation rencontrée. Par cette méthode, on ne s'attend donc pas à obtenir un seul anticorps, mais plutôt une gemme (ou cocktail) d'anticorps.

Pour la synthèse de pseudo-eutypine, nous avons utilisé une réaction de substitution par un acétylure de cuivre.

Etant donné que ces acétylures sont préparés dans un milieu aqueux basique (ammoniaque concentrée), il n'est pas possible, pour une question de solubilité de l'anion carboxylate, de précipiter un complexe contenant une fonction acide.

Sachant que les acides peuvent être facilement générés par hydrolyse de nitriles, nous avons contourné cette difficulté en remplaçant la fonction carboxylique par un groupe cyano. Le produit de départ pour cette synthèse devient donc le cyano-acétylène 47.

La rétrosynthèse de ce composé, nous indique deux voies distinctes (figure 28).

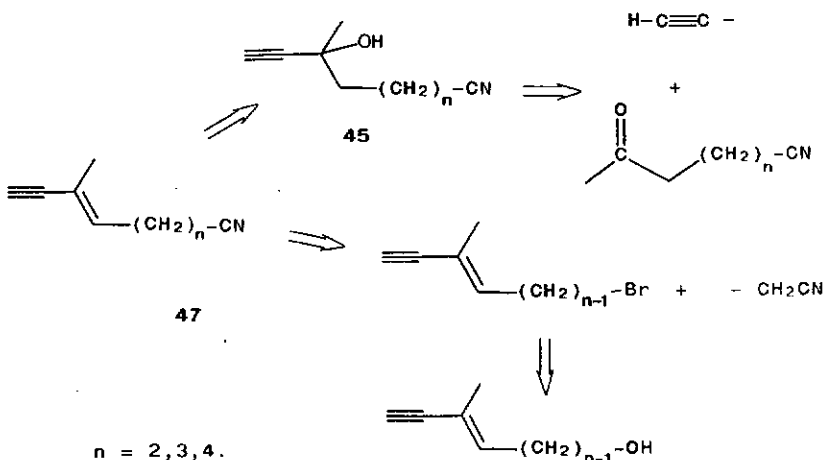


Figure 28. (Rétrosynthèse du cyano-acétylène 47).

Première voie :

Dans cette première possibilité de synthèse, la double liaison est formée par déshydratation de l'alcool 45.

Cet alcool résulte de l'attaque nucléophile de l'anion acétylure sur la cétone 44.

Le nombre n d'atomes de carbone de l'espaceur n'est pas défini. Il devrait, pour une bonne efficacité, se situer entre 2 et 4.

Parmi les 3 cétone-nitriles possibles, nous avons choisi le cyano-1 pentanone-4 (44) ($n = 2$) comme produit de départ.

Ce composé, disponible sur le marché (Aldrich), peut être engagé dans la première étape de synthèse: une réaction de Grignard (figure 29).

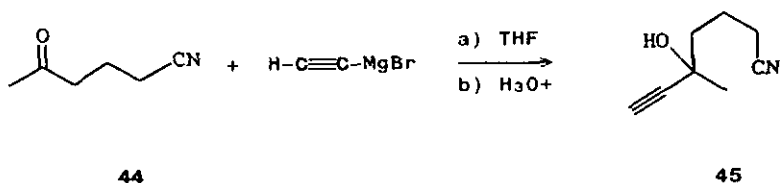


Figure 29.

L'organomagnésien est préparé selon la méthode classique; par échange d'acétylène sur le bromure d'éthylmagnésium ([16 a]).

La seconde étape est la déshydratation de l'alcool 45, par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine (figure 30).

Les 3 isomères possibles sont produits dans cette réaction d'élimination. La proportion de chacun d'eux peut être estimée par le spectre ¹H-RMN du mélange. En effet, le déplacement chimique du proton oléfinique est caractéristique pour chaque isomère. On constate ainsi que 95 % des produits résultent d'une déshydratation selon la règle de Markovnikov. Le rapport cis/trans est d'environ 2.

Afin d'éviter ce mélange de produits difficiles à séparer, nous empruntons plutôt la seconde voie de synthèse (figure 31).

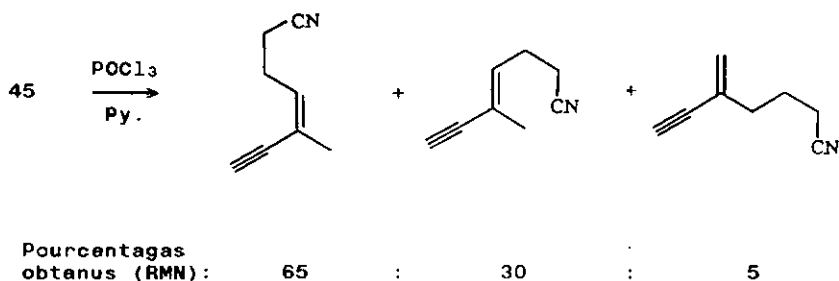


Figure 30.

Seconde voie :

Nous partons ici d'un acétylène comportant déjà la double liaison en position 3, et un halogène en 5.

La fonction cyano est ajoutée à la molécule par une réaction de substitution utilisant le lithien de l'acétonitrile (figure 31).

Comme précurseur de ce bromure nous avons choisi l'alcool 48. Les deux isomères cis et trans sont disponibles commercialement (Fluka). L'isomère trans a été préféré, car le composé cis est déjà produit majoritairement par la première voie de synthèse.

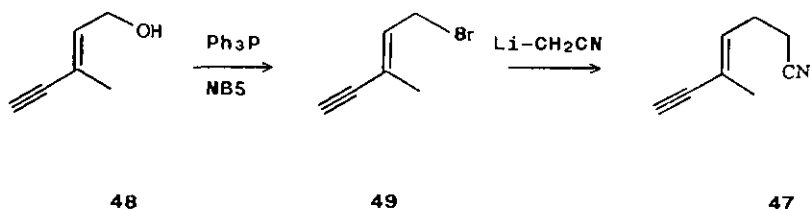


Figure 31.

La première réaction est la bromation de l'alcool 48 par le mélange triphénylphosphine / N-bromosuccinimide.

Dans la seconde, le lithien de l'acétonitrile est additionné sur ce bromure allylique (49). Cet organolithien est produit, dans le THF à -70°C , par l'action de butyllithium sur l'acétonitrile.

Il n'existe pas dans la littérature, à notre connaissance, d'exemples d'écétylures de cuivre (I) comportent une fonction nitrile.

Lors de la synthèse de ce complexe, nous avons obtenu un important précipité brun-orangé. Le rendement particulièrement élevé de cette complexation nous a intrigué et nous nous sommes demandés si un second centre métallique n'était pas coordonné sur le nitrile. Cette hypothèse est toutefois infirmée par la similitude des spectres IR de l'acétylène 47 libre et du complexe obtenu (figure 32). En effet, aucun déplacement de la bande de "stretching" du nitrile n'est observé, ce qui exclu la participation de ce groupe à une liaison organométallique.

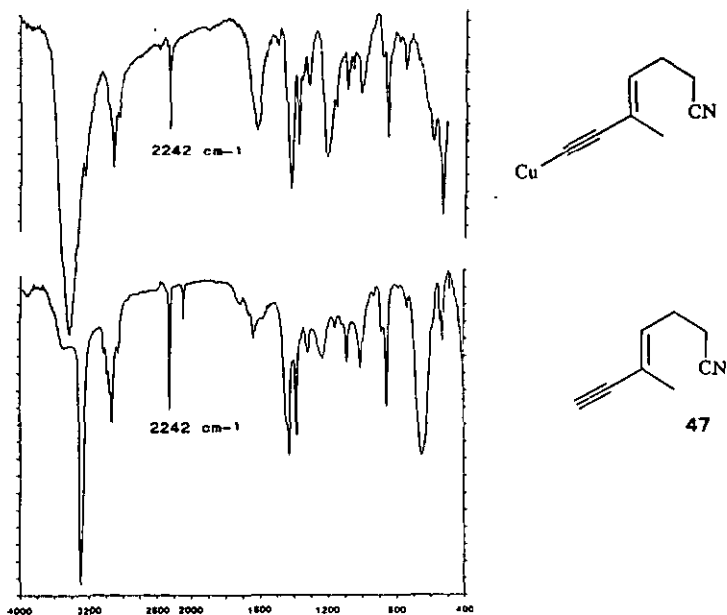


Figure 32.

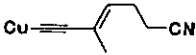
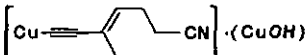
- Résultats et discussion: alcynes -

Le spectre IR montre également une très forte bande entre 3300 et 3500 cm^{-1} qui peut être attribuée à la présence d'eau ou d'un alcool.

L'analyse élémentaire du complexe confirme pourtant que la structure à un seul centre métallique 50 est peu probable.

La structure hypothétique 51 a été proposée en tenant compte des conditions de synthèse et du spectre IR du complexe. La composition C,H,N de 51 se rapproche nettement plus du résultat mesuré que la structure habituelle (50). Malheureusement, la purification de ces complexes n'étant pratiquement pas réalisable, à cause de leur faible solubilité, cette analyse élémentaire ne donne qu'une indication qualitative.

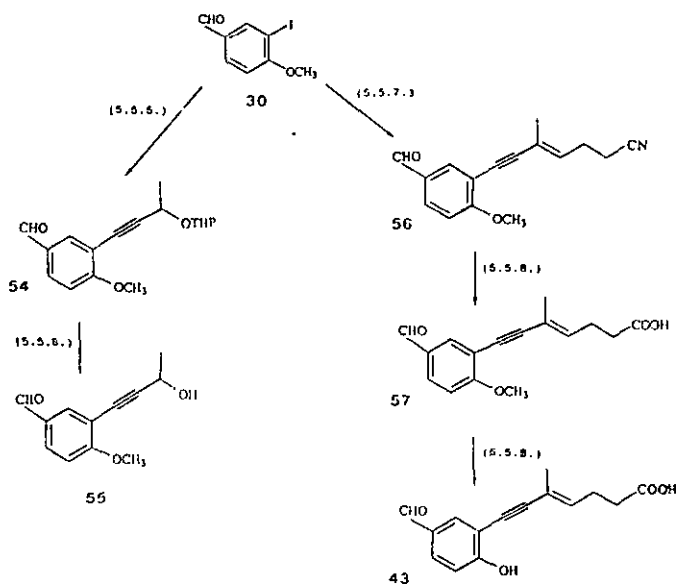
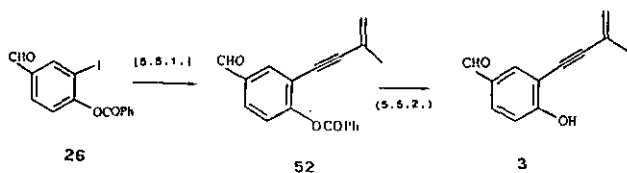
Tableau 3 Analyse élémentaire C,H,N de l'acétylure de cuivre (I) du composé 47 .

Structure "habituelle" (50)	Structure hypothétique (51)	Résultats obtenus
		
Pour: $\text{CuC}_8\text{H}_8\text{N}$	$\text{Cu}_2\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}$	
C : 52.84 %	C : 36.64 %	C : 32.64 %
H : 4.44 %	H : 3.46 %	H : 3.07 %
N : 7.71 %	N : 5.73 %	N : 5.54 %

Cette incertitude sur la constitution exacte du complexe de cuivre du composé 47, ne change en rien sa capacité à se substituer sur un iodure d'aryle (réact. 5.5.7.). Le produit de ce couplage conserve la structure du cyano-acétylène 47 (chap. 4.5.).

- Résultats et discussion: tolannes par couplage -

Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.5. :



Résultats et discussion: tolanes par couplage

4.5 SYNTHÈSE DE TOLANES (COUPLAGE D'ACÉTYLURE DE CUIVRE) :

Eutypine (seconde synthèse) :

Pour la synthèse de l'eutypine, plusieurs groupes protecteurs ont été essayés pour le phénol (chap. 4.3.). L'ester benzoïque donne d'excellents résultats pour autant que la température dans laquelle est menée la réaction n'excède pas 120° C. Au delà, cette protection est labilisée, et le produit principal formé est l'isopropényl-2 formyl-5 benzofurane (32).

En appliquant des conditions réactionnelles analogues à celles utilisées par RONALD et coll. [14 a], (DMF, 110-120° C, pendant 3 heures), nous obtenons le benzoate d'eutypine (52) avec un rendement d'environ 40 % (figure 33).

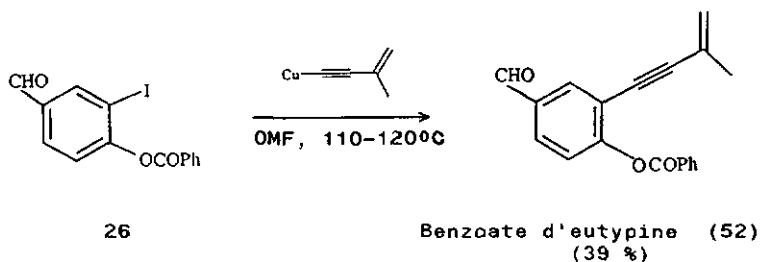


Figure 33.

L'eutypine résulte finalement de la saponification de l'ester 52. Les caractéristiques chromatographique et spectroscopique de ce produit sont identiques à celles de la toxine naturelle [2], [3], et de l'eutypine synthétisée par la première méthode (chap. 4.1.).

Les autres métabolites acétyléniques possédant le reste méthyl-vinyle sont préparés de manière analogue, à partir des iodures appropriés (28, 29).

A chaque acétylure de cuivre correspondent des conditions opératoires particulières. Une expérimentation est donc nécessaire de cas en cas. On peut cependant dire, d'une manière générale, que plus l'acétylène à coupler est important en taille, plus il est stable thermiquement, et plus il exigera des températures et des temps de réaction élevés pour réagir.

Par exemple, le complexe cuivreux de l'hydroxy-3 butyne-1 (41) se décompose rapidement dans le DMF dès 40° C. Le complexe du même alcyne, mais dont l'alcool est protégé sous la forme d'un THP (42), est stable thermiquement mais nécessite une température de réaction de 120-130° C pendant 50 heures pour réagir complètement. Dans ces conditions extrêmes, un éther méthylique est utilisé en guise de protection du phénol (figure 34).

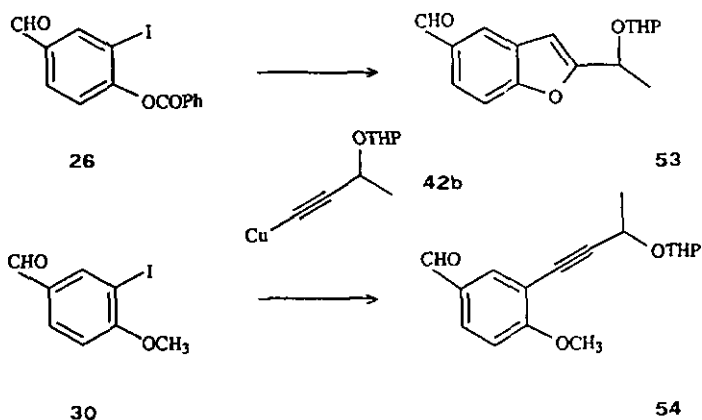


Figure 34.

Un seul métabolite d'*Eutypa lata* possédant le reste méthyl-carbinol a été isolé [3], c'est l'alcool hydroxy-4 (hydroxy-3 butynyl-1)-3 benzylique (7). La synthèse présentée ci-dessus est intéressante pour les composés méthoxylés. Une autre voie plus directe a été empruntée pour la préparation du composé phénolique 7 (chap. 4.9.).

Pseudo-eutypine :

Le complexe du cyano-acétylène 47 (figure 31) se comporte de façon analogue à l'acétylure 42b (figure 34): 72 heures de réaction à 115-120° C sont nécessaires pour obtenir, avec 46 % de rendement, le tolane 56. L'iodométhoxy 30 est é nouveau utilisé comme produit de départ pour éviter une cyclisation en benzofurane. Un éther plus commode à enlever, tel que l'isopropyl, aurait pu étre choisi. Mais en cas d'échec de la déprotection, le produit méthoxylé proche du métabolite naturel, reste un candidat intéressant pour la fabrication d'anticorps.

Connaissant la sensibilité des alcyne vis à vis des acides, nous avons hydrolysé le nitrile en milieu basique.

La pseudo-eutypine (43) est finalement obtenue après déméthylation per le tribromure de bore (figure 35). Le rendement de cette dernière étape (28 %) est particulièrement faible. La pseudo-eutypine est en fait un composé instable qui polymérise facilement.

Les résultats concernant l'efficacité de la pseudo-eutypine pour la fabrication d'anticorps ne sont pas encore connus.

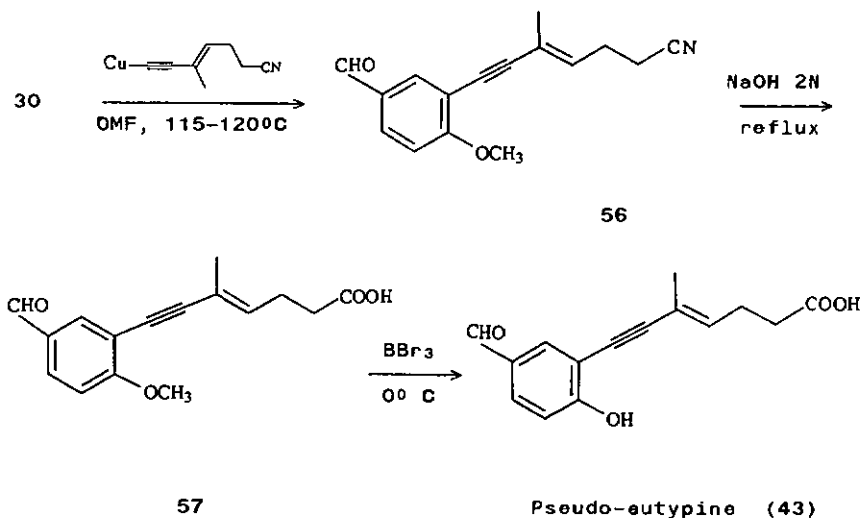
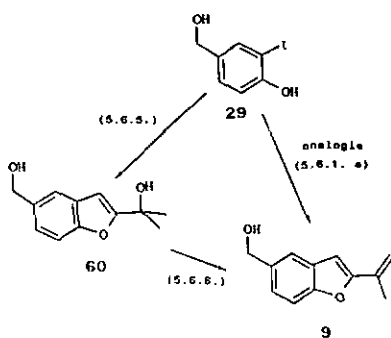
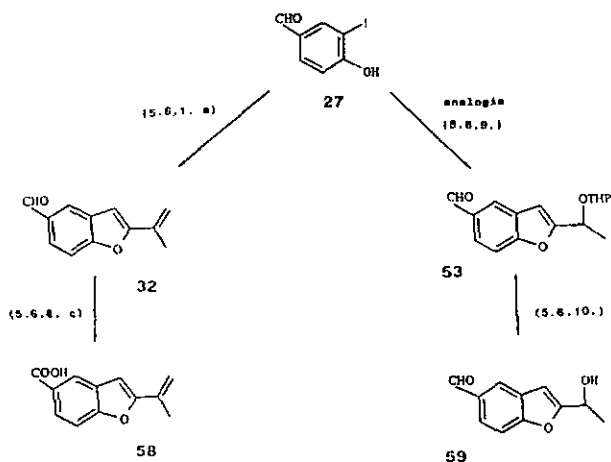


Figure 35.

Schéme des réactions discutées dans le chapitre 4.6. :



4.6. SYNTHESE OE BENZOFURANES :

Nous avons utilisé 4 méthodes différentes pour la préparation de benzofuranes:

- 1) Couplage d'acétylures de cuivre sur un ortho-bromo- ou iodophénol (4.6.1.).
- 2) Couplage d'un acétylène libre sur un ortho-iodophénol, en présence d'un excès d'oxyde de cuivre (I) [21], (4.6.2.).
- 3) Cyclisation thermique d'un ortho-hydroxy-phénylacétylène catalysée par l'oxyde de cuivre (I) (4.6.3.).
- 4) Oerivés de l'hydroxyméthyl-5 benzofurane (68) (4.7.).

Les trois premières méthodes, qui font intervenir des sels ou des complexes de cuivre (I), sont discutées dans le présent chapitre.

4.6.1. COUPLAGE D'ACETYLURES OE CUIVRE :

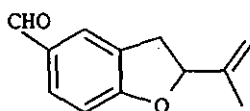
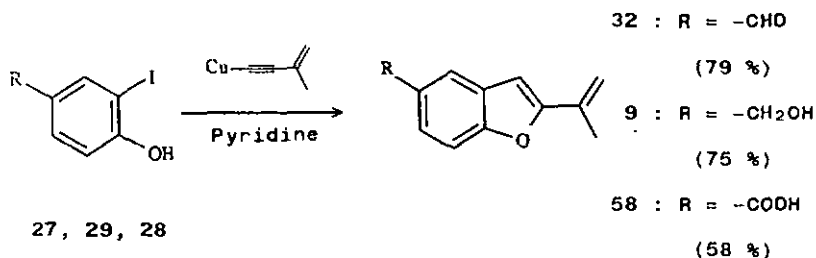
Nous avons déjà vu au chapitre 3.2.1. que, par réaction de couplage, les benzofuranes étaient plus accessibles que les phénylacétylènes.

Les conditions réactionnelles sont légèrement différentes selon que l'on désire synthétiser un acétylène ou un benzofurane. Ainsi, pour ce dernier, on préfère généralement la pyridine au DMF comme solvant [20], et bien entendu, le phénol en ortho de l'halogène n'est pas protégé.

Les réactions sont plus rapides, nécessitent des températures moins élevées, et ont en général de meilleurs rendements.

Les benzofuranes 32, 9 et 58 ont été synthétisés par couplage du complexe de cuivre du méthyl-3 butène-3 yne-1 (40). Les rendements se situent aux alentours de 60-80 % (figure 36).

Le composé 32, qui correspond à l'eutypine cyclisée, n'a jamais été décelé dans les milieux de culture d'*Eutypa lata*. Sa structure n'est pas sans rappeler la fomannoxine (61), un dihydrobenzofurane toxique isolé du Basidiomycète *Fomes annosus* [44].



61 (Fomannoxine)

Figure 36.

L'alcool 9 a été isolé chez *Eutypa lata* par DE ANGELIS. Les caractéristiques spectrales (¹H-RMN, SM, IR) et chromatographiques de 9 sont identiques à celles du produit naturel.

L'acide 58, bien qu'étant la forme cyclisée de l'acide hydroxy-4 (méthyl-3 buténa-3 ynyl-1)-3 benzoïque (4) ([2], [3]), est également inconnu chez *Eutypa lata*.

ABRAHAM et coll. [45] ont récemment découvert ce benzofurane en compagnie de l'acide 4 parmi les métabolites d'un autre champignon: *Curvularia fallax*.

Les données analytiques publiées par ABRAHAM sont identiques à celles observées sur le produit synthétique, à part le signal RMN d'un proton vinylique qui est donné à 5.66 au lieu de 5.84. Nous attribuons cette énorme différence à une erreur de transcription des résultats d'ABRAHAM.

Pour confirmer notre résultat, nous avons synthétisé le benzofurane 58 par deux autres voies (figure 37).

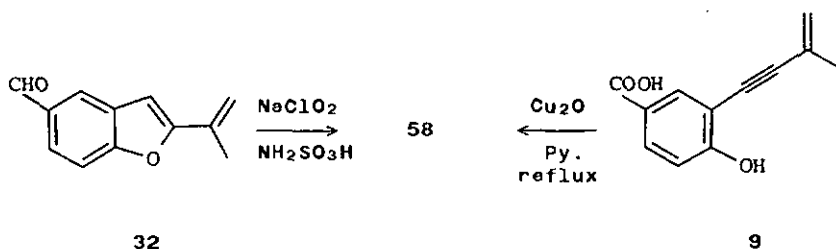


Figure 37.

La première est une simple oxydation de l'aldéhyde 32 par le chlorite de sodium (chap. 4.2.).

La seconde est une cyclisation de l'acide 9 par chauffage dans la pyridine en présence d'oxyde de cuivre (I) (chap. 4.6.3.).

Les spectres RMN des deux derniers produits synthétisés sont rigoureusement identiques et confirment la première mesure.

4.6.2. COUPLAGE D'ACÉTYLÈNES EN PRÉSENCE

D'OXYDE DE CUIVRE (I) :

La préparation d'acétylures de cuivre n'est pas indispensable pour la synthèse de benzofuranes.

OWEN et coll. [21], proposent de remplacer ce complexe par un mélange de l'acétylène libre et d'un excès d'oxyde de cuivre (Cu_2O).

Cette façon de procéder est particulièrement intéressante pour la synthèse de benzofuranes à partir d'alcyènes difficiles à complexer.

Ne parvenant pas à préparer des acétylures de cuivre stables avec des alcynes porteurs d'une fonction alcool, nous avons utilisé cette méthode pour la synthèse de benzofuranes substitués par un reste hydroxylé en position 2 (figure 38).

Ces benzofuranes hydroxylés sont particulièrement intéressants, car ils peuvent être aisément convertis en tolanes sous l'action d'une base forte (chap. 4.9.).

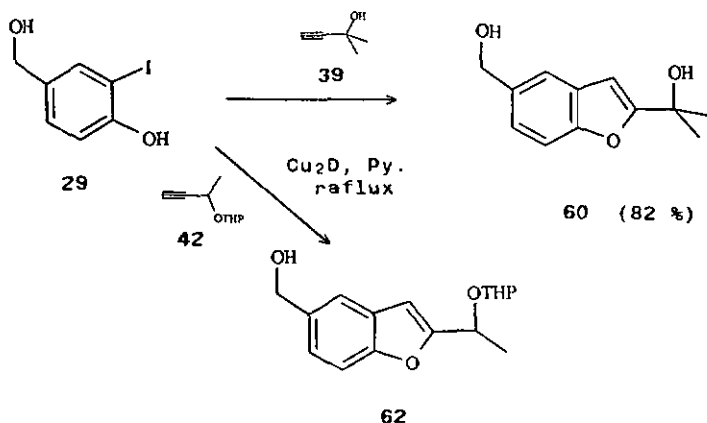


Figure 38.

Malgré les excellents rendements obtenus, cette méthode de synthèse a quelques limites.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer au chapitre 3.2.2., elle ne permet pas la préparation directe de tolanes, et seul les iodures sont suffisamment activés pour pouvoir être utilisés. De plus, la température de réaction étant relativement élevée, le couplage d'alcynes volatiles n'est pas aisé. Par exemple, dans la seconde réaction de la figure 38, un alcyne hydroxylé volatile doit être protégé pour élever suffisamment son point d'ébullition.

D'autre part, la température élevée et la durée de cette réaction conjuguées avec l'excès de réactif engagé, favorisent une dimérisation (oxydative) de l'alcyne (figure 39). L'oxygène doit donc être soigneusement chassé du milieu réactionnel afin de limiter la production de ce dimère [46].

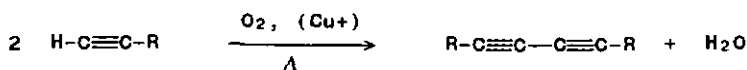


Figure 39.

4.6.3. CYCLISATION D'ORTHO-HYDROXY-PHENYLACÉTYLÈNES :

Les discussions présentées jusqu'ici, permettent déjà de nous faire une idée des relations existantes entre benzofuranes et ortho-hydroxy-phénylacétylènes.

Dans l'analyse de substances naturelles, ces deux types de composés sont fréquemment trouvées associées [3], [45]. Il est d'ailleurs probable que les benzofuranes proviennent d'une dégradation de phénylacétylènes. Cette dégradation peut avoir lieu au niveau du métabolisme, ou au cours du processus d'extraction.

D'autre part, une grande similitude existe entre les spectres de masse de l'eutypine et du benzofurane 32 (figure 40). Tous les fragments sont identiques, par contre les intensités relatives diffèrent légèrement d'un spectre à l'autre.

Le doublet formé par le pic moléculaire et l'ion 185, (ion résultant de la perte de l'hydrogène de l'aldéhyde), est nettement plus intense sur le benzofurane. Ces ions étant moins importants sur l'eutypine, nous concluons que cette molécule est plus instable que le benzofurane.

Les principales fragmentations de l'eutypine sont expliquées sur le schéma de la figure 41. Ce schéma a été démontré par des expériences de spectrométrie de masse en tandem (SM-SM) [47].

Parmi les fragments de l'eutypine figurent plusieurs structures cycliques de type benzofuraniques. Le fait que l'on retrouve systématiquement ces structures dans le schéma de fragmentation du benzofurane 32 (figure 42), explique la similitude des deux spectres de masse.

- Résultats et discussion: benzofuranes -

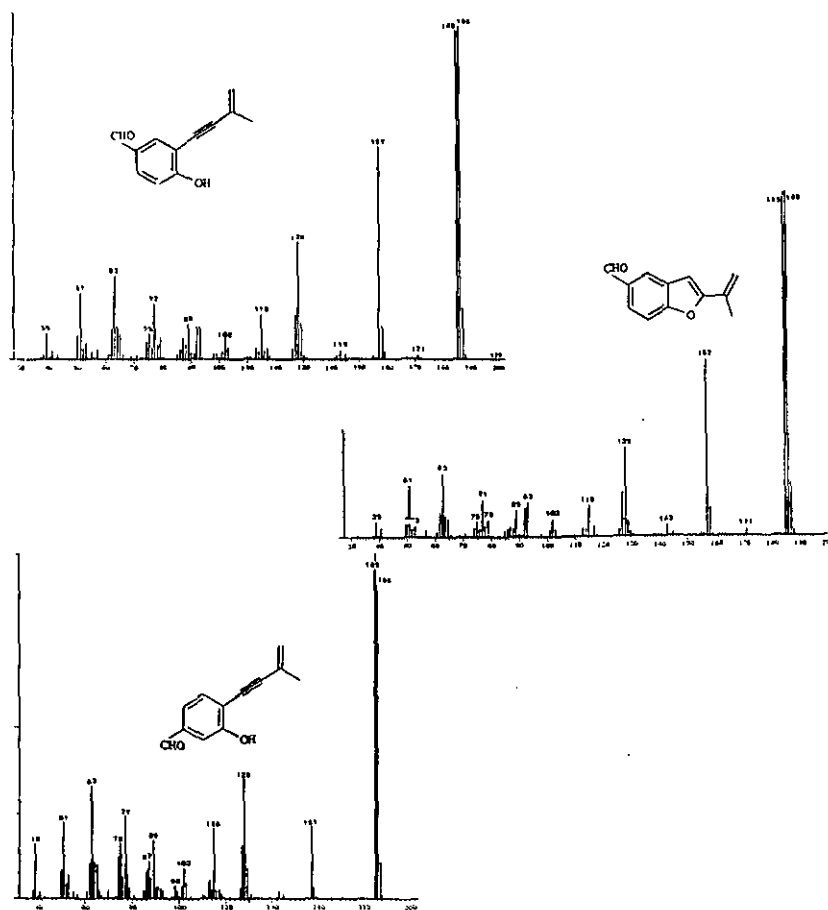


Figure 40. (Spectres de masse de l'isoeutypine, du benzofurane 32 et de l'isoeutypine 36. Ces spectres se trouvent également en annexe).

Un raisonnement analogue peut être avancé à propos de l'isoeutypine (36). L'examen du schéma 41, nous montre que les fragmentations ne dépendent à aucun moment de la position de l'aldéhyde. Le même schéma est donc aussi valable pour l'isoeutypine.

Par contre, en comparant les intensités relatives dans les spectres de ces deux isomères, on constate que la stabilité des fragments est différente selon que l'aldéhyde soit placé en para ou en méta du phénol.

- Résultats et discussion: benzofuranes -

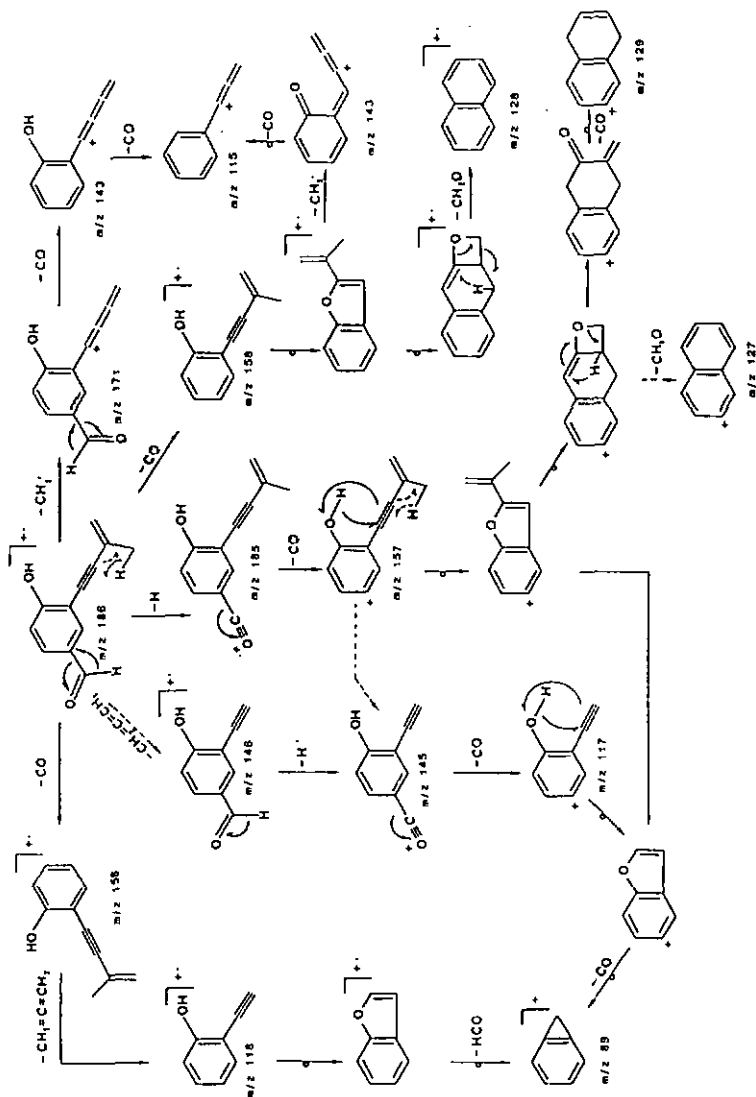


Figure 41. (Schéma de fragmentation (SM) de l'œutypine).

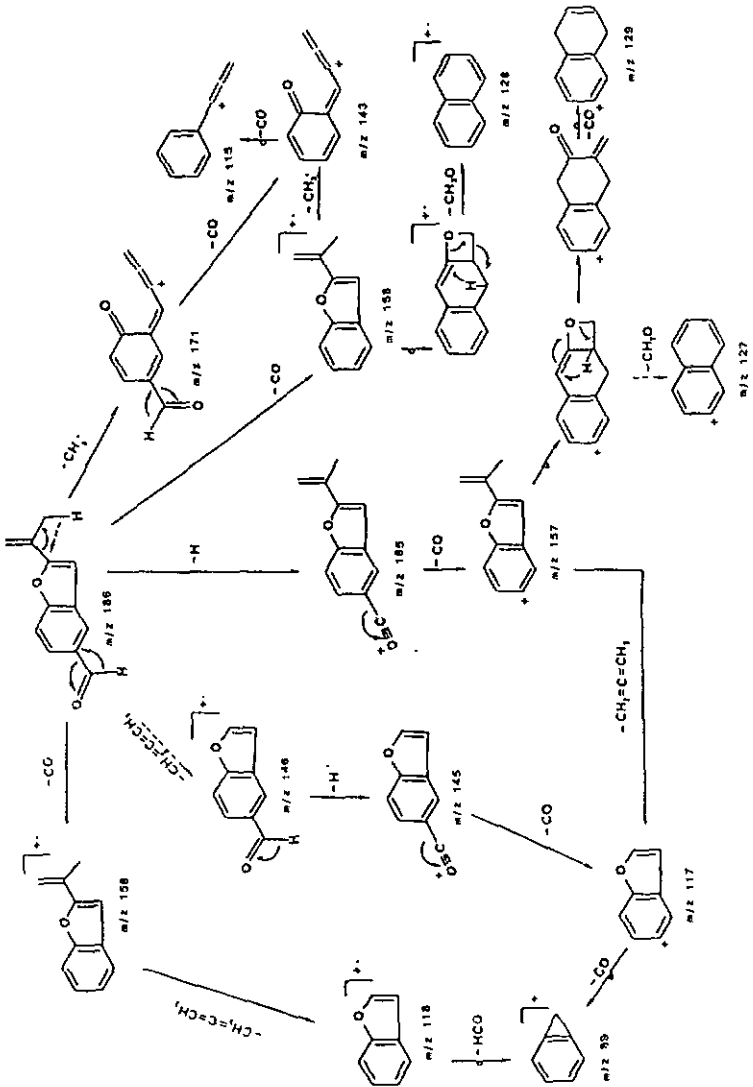


Figure 42. (Schéma de fragmentation de l'isopropényl-2 formyl-5 benzofurane (32)).

Cyclisation thermique de l'eutypine :

DE ANGELIS [3] a constaté, lors d'une analyse chromatographique gazeuse à haute résolution, que l'eutypine apparaissait sous la forme de deux pics (figure 43).

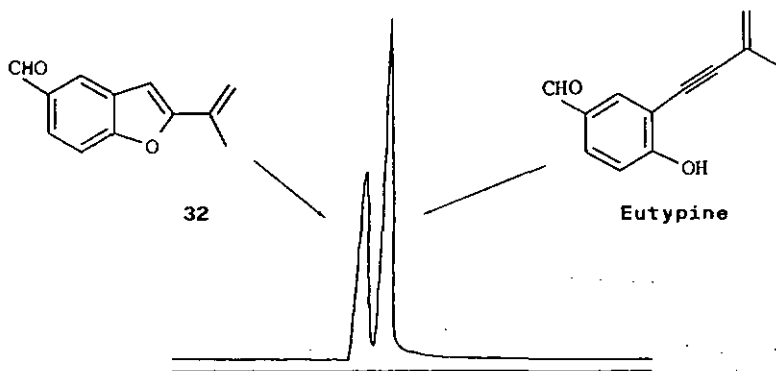


Figure 43. (Chromatogramme de l'eutypine).

Un seul pic par contre est observé si, sur l'eutypine, la fonction phénol est protégée (méthyl-, silyl-éther).

Il a rapidement été établi que le premier produit à sortir de la colonne était la forme cyclisée de l'eutypine : le benzofurane 32. L'eutypine, plus polaire à cause du phénol, sort en second.

On a observé, d'autre part, que la proportion de benzofurane augmentait avec la température de l'injecteur, et qu'aucune cyclisation n'avait lieu en dessous de 150-1600 C.

Ce comportement indique que les benzofuranes, sont plus stables thermodynamiquement que les ortho-hydroxy-phénylacétylènes. La cyclisation peut apparemment avoir lieu lorsque l'énergie interne de la molécule dépasse un certain seuil (par chauffage ou sous un impact électronique (SM)).

Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un seul exemple de cyclisation thermique d'un phénylacétylène :

BLOCH et coll. [48], obtiennent le coumarone à partir de l'ortho-hydroxy-phénylacétylène dans des conditions proches d'une pyrolyse (figure 44).

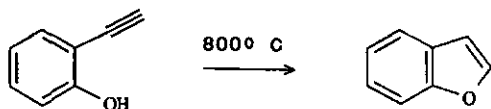


Figure 44.

Dans le but d'étudier cette cyclisation thermique, nous avons analysé l'eutypine par calorimétrie différentielle (DSC). Les courbes de la figure 45 représentent, pour l'eutypine et son homologue benzofuranique, l'absorption ou le dégagement de chaleur en fonction de la température.

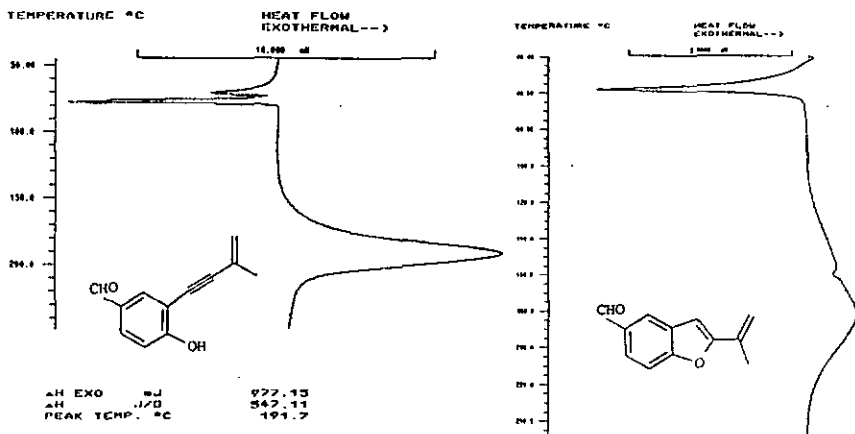


Figure 45. (Calorimétrie différentielle de l'eutypine et de l'isopropényl-2 formyl-5 benzofurane (32)).

L' eutypine montre deux pics endothermiques à 70° et 78° C.

Le second pic, plus important, correspond au point de fusion.

Le premier est probablement dû à un réarrangement dans le réseau cristallin. En effet, l' eutypine n'a jamais pu être cristallisée. Le solide de caractère cireux analysé ici provient de la solidification d'une huile.

Vient ensuite, entre 140° et 240° C, un très fort pic exothermique dont le sommet est atteint à 192° C. L'enthalpie dégagée est d'environ 115 kJ/mol.

La OSC du benzofurane 32 montre le point de fusion vers 59° C, et également un pic exothermique, situé cette fois entre 100° et 240° C. L'enthalpie dégagée ici est seulement de 40 kJ/mol.

Par cette méthode, nous pensions pouvoir déterminer la température et l'enthalpie de la réaction de cyclisation. En fait une importante dégradation de l' eutypine et du benzofurane 32 a lieu durant cette analyse. Le produit obtenu dans les deux cas est de nature polymérique.

Le chauffage d'un ortho-hydroxy-phénylcétylène pur, au-delà de son point de fusion, n'est donc pas une technique utilisable pour la préparation de benzofuranes.

Si aucun sous-produit polymérique n'était observé lors d'analyse par CG, c'est parce que, d'une part les polymères ne peuvent pas traverser la colonne chromatographique, et que, d'autre part, les produits sont vaporisés, leur concentration dans l'injecteur est donc faible, et ne séjournent qu'un temps limité à haute température.

Pour éviter la formation de polymères, nous avons essayé de chauffer l' eutypine dans un solvant. La pyridine nous a paru appropriée car son point d'ébullition est élevé, et que ce solvant est couramment utilisé dans la synthèse de benzofuranes.

La cyclisation a effectivement lieu dans la pyridine bouillante, mais la réaction est lente et incomplète. Ce plus, une quantité non négligeable de polymère est tout de même produite.

Quelques auteurs mentionnent l'utilisation de sels d'argent ou de mercure comme catalyseurs pour la cyclisation d'alcynes β hydroxylés [49].

Ayant réalisé avec succès la synthèse de benzofuranes par la méthode d'OWEN [21] (chap. 4.6.2.), nous avons eu l'idée d'utiliser l'oxyde de cuivre comme catalyseur pour cette réaction.

Cyclisation thermique catalysée par Cu₂O :

Les essais réalisés dans le mélange Cu₂O/pyridine chauffé à reflux, ont montré que la cyclisation avait lieu, rapidement et de façon quasi quantitative.

Un moyen pour transformer les ortho-hydroxy-phényl-acétylènes en benzofurènes est a priori peu intéressant, puisque, par substitution d'acétylure de cuivre, la forme cyclique est d'un accès plus facile que la forme ouverte. Une telle méthode nous a cependant été très utile à deux reprises.

La première application a été la synthèse de l'isopropényl-2 hydroxy-5 benzofurène (10) par cyclisation d'hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 phénol (5).

En effet, les essais d'oxydation selon Baeyer-Villiger de l'isopropényl-2 formyl-5 benzofurène (32) et de l'iodo-3 hydroxy-4 benzaldéhyde (27) ayant échoués, cette voie restait la plus directe pour la synthèse de 10 (figure 46).

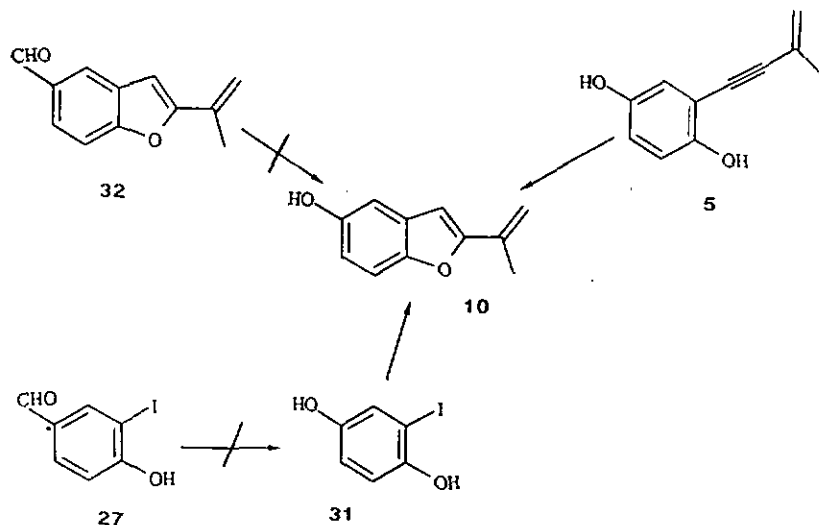


Figure 46.

Le benzofurane 10 synthétisé de cette manière correspond, d'un point de vue analytique (1H-RMN, SM, IR) et chromatographique, au métabolite isolé par DE ANGELIS [3]

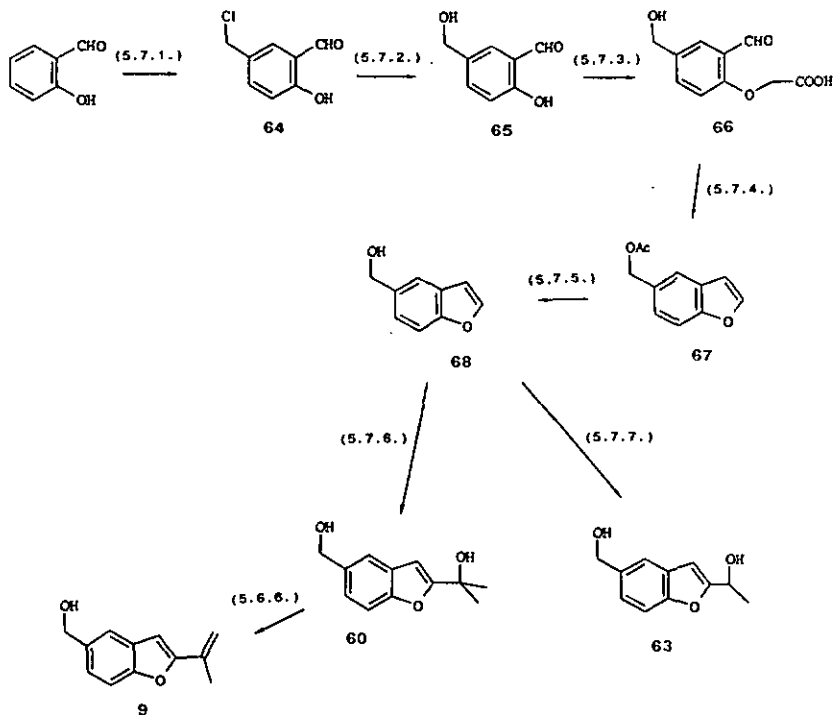
et au produit synthétisé selon une autre méthode par PINAULT [23].

La seconde utilisation de cette réaction de cyclisation a été la transformation de l'isoeutypine en isopropényl-2 formyl-6 benzofurène (37) (figure 24).

Cet exemple illustre les applications potentielles, en chimie analytique, d'une telle méthode pour la détermination de structure des alcynes.

- Résultats et discussion: hydroxyméthyl-5 banzofurana -

Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.7. :



- Résultats et discussion: hydroxyméthyl-5 benzofurane -

4.7 SYNTHÈSE D'HYDROXYMÉTHYL-5 BENZOFURANE ET DERIVÉS :

Dans un nouveau schéma de synthèse des composés benzofuraniques et acétyléniques d'Eutypa lata (chap. 4.9.), l'hydroxyméthyl-5 benzofurane (6B) figure comme un intermédiaire important.

Ce benzofurane connu comme métabolite du champignon Stereum subpileatum [50], n'a, à notre connaissance, jamais été synthétisé.

Pour la synthèse de ce composé, nous avons procédé par analogie à la préparation de la coumarone [51].

La première étape est une chlorométhylation du salicylaldéhyde selon la méthode décrite au chap. 4.1.. Après hydrolyse du chlorure de benzyle, un éther (66) est formé, en milieu aqueux basique, entre le phénol (65) et l'acide chloracétique. Le benzofurane est finalement obtenu par une cyclisation de 66 selon Perkin.

Le mécanisme de cette cyclisation fait intervenir un intermédiaire de type céténique [52] (figure 47).

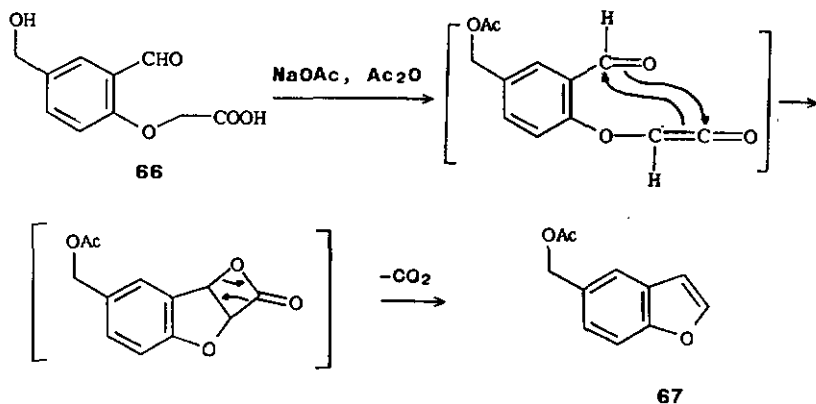


Figure 47.

- Résultats et discussion: hydroxyméthyl-5 benzofurane -

L'hydroxyméthyl-5 benzofurane (68) est obtenu après saponification du composé acétylé 67.

Le point de fusion, ainsi que la RMN du proton de (68) sont en accord avec les analyses effectuées sur le produit naturel [50].

L'hydrogène le plus acide du noyau benzofuranique est celui situé en position 2. Ceci va nous permettre, par une réaction de substitution, de synthétiser des composés proches des métabolites d'*Eutypa lata* (figure 48).

Par exemple, le composé 60 obtenu par addition d'acétone sur le benzofurane 68, fournit après déshydratation, le métabolite (9).

Cette voie de synthèse est différente de celle décrite au chapitre (4.6.1).

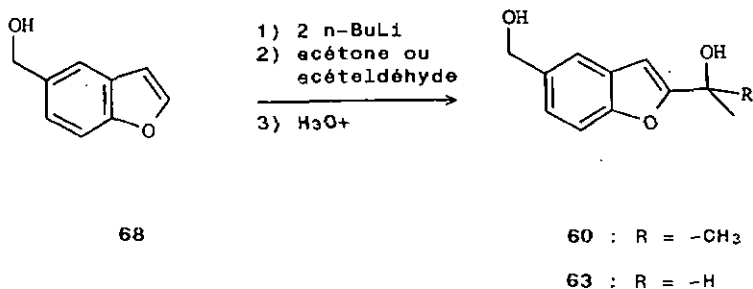
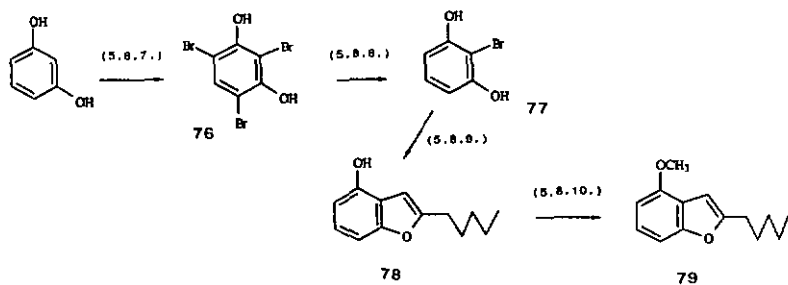
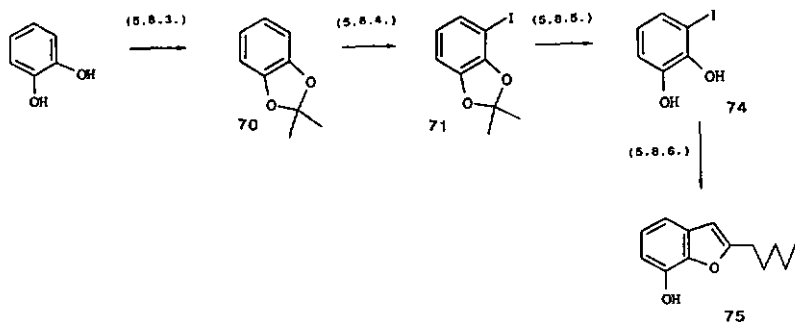
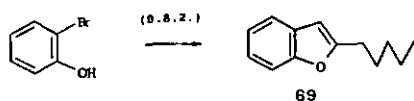


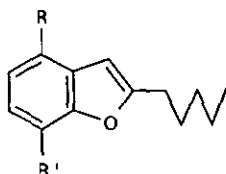
Figure 48.

Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.8. :



4.8. SYNTHESE O'AUTRES BENZOFURANES.MODELES POUR LA REACTION D'OUVERTURE :

Pour l'étude de la réaction de conversion des benzofuranes en ortho-hydroxy-phénylacétylènes (chap. 4.9.), nous avons eu besoins des composés suivants:



69 : R = R' = -H

75 : R = -H, R' = -OH

78 : R = -OH, R' = -H

79 : R = -OCH₃, R' = -H

Figure 49.

Le benzofurane non fonctionnalisé 69 est obtenu par réaction de couplage de l'heptynure de cuivre sur l'ortho-bromo-phénol.

Dans la première étape de synthèse du composé 75, nous avons préparé l'acétonide du pyrocathécol (70).

L'acétone, en milieu acide forme facilement des oligomères. Ces composés se sont avérés difficiles à séparer de l'acétonide. Ces problèmes ont été évités en utilisant le diméthoxy-2,2 propane au lieu de l'acétone.

Dans la seconde étape, le cycle aromatique est déprotoné en ortho de l'oxygène par le complexe: n-BuLi/TMEDA [53].

L'iodure 71 est obtenu par addition d'iode sur cet organolithien.

Dans une première tentative, nous avons couplé l'heptynure de cuivre sur l'iodure 71, avec l'espoir que

l'acétonida soit assez labile pour être éliminé lors de cette réaction. Dans ce cas, le couplage aurait conduit directement au banzofurane 75.

Contra notre attente, la protection a résisté, et le tolane 72 a été formé exclusivement (figure 50).

Toutes les tentatives de déprotection de l'acétonida 72 ont produit la cétone 73 par hydrolyse de la triple liaison.

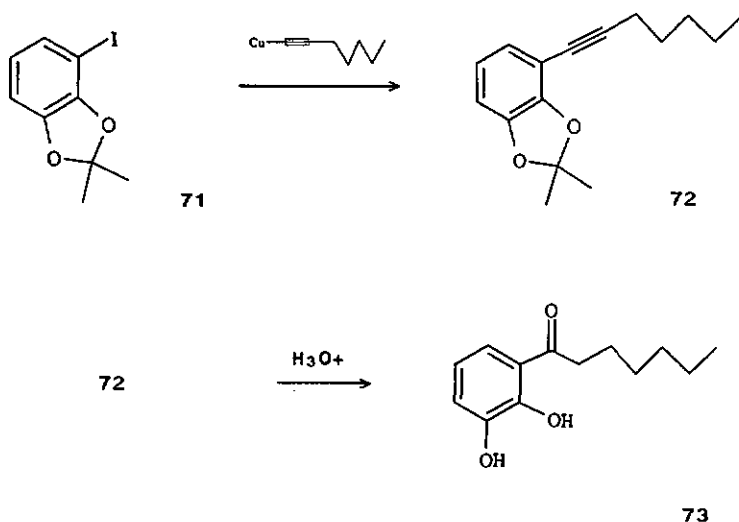


Figura 50.

Pour la synthèse du banzofurane 75, nous avons donc hydrolysé l'acétonida 71 avant de coupler l'haptynure de cuivre.

Cette substitution a également été réalisée selon la méthode d'OWEN et coll. [21], par chauffage dans le pyridine de l'iodure de pyrocathécol (71), en présence d'haptynure et d'oxyde de cuivre. Le banzofurane 75 est effectivement obtenu, mais avec un rendement nettement moins élevé.

- Résultats et discussion: autres benzofuranes -

Pour la préparation des composés 78 et 79, nous avons besoin de l'iodo-2, ou du bromo-2, résorcinol.

Il n'est pas possible, par halogénéation, d'arriver directement à ces composés, car les positions 4 et 6, situées simultanément en ortho et para des phénols, sont beaucoup plus activées que le 2.

Par contre, dans le cas du tribromo-2,4,6 résorcinol (76), les halogènes situés en 4 et 6 sont, dans des conditions légèrement réductrices, les premiers à être éliminés. Cette propriété est due au caractère "pseudo-quinonique" de cette molécule [54].

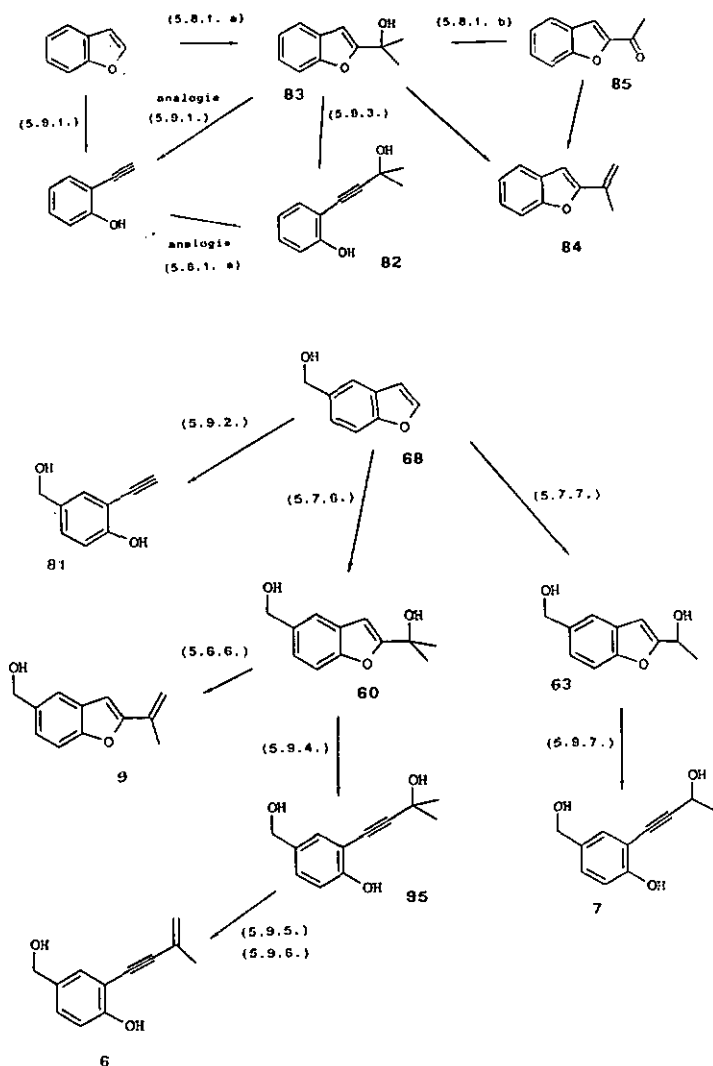
Dans la première étape, le résorcinol est donc halogéné avec trois équivalents de brome. Le tribromo-2,4,6 résorcinol est ensuite réduit en bromo-2 résorcinol (77), par le sulfite de sodium, en milieu basique.

Le benzofurane 78 est finalement obtenu par couplage de ce bromure avec l'heptynure de cuivre.

Le composé 79 résulte d'une méthylation de 78 par le sulfate de diméthyle.

Résultats et discussion: ouverture de benzofuranes

Schéma des réactions discutées dans le chapitre 4.9. :



- Résultats et discussion: ouverture de benzofuranes -

4.9 SYNTHÈSE D'ORTHO-HYDROXY-PHENYLACÉTYLÈNES

PAR RÉACTION D'OUVERTURE DE BENZOFURANES :

Nous avons vu précédemment que certaines précautions devaient être prises, lors de la synthèse d'ortho-hydroxy-phénylacétylènes, pour éviter la formation de benzofuranes. Nous avons également discuté d'une méthode de cyclisation thermique permettant de convertir ces alcynes en benzofuranes.

Nous nous sommes demandés si la réaction inverse était possible: si l'on pouvait obtenir un composé acétylénique à partir d'un benzofurane, dans des conditions réactionnelles suffisamment douces pour être appliquées aux structures des métabolites d' *Eutypa lata* .

La recherche d'une telle réaction est justifiée par les difficultés rencontrées lors de la synthèse de certains composés. Par exemple, l'alcool 80 qui dérive du métabolite d' *Eutypa lata* 7, peut être un intermédiaire intéressant pour la synthèse de métabolites "radioactifs" (figure 51) [15]. 7 est difficilement accessible par les techniques de synthèse habituelles (chap. 4.1. et 4.5).

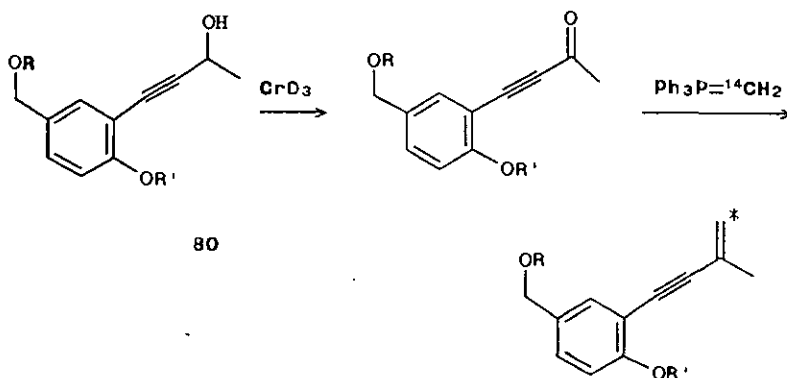


Figure 51. (Schéma envisagé pour la synthèse de métabolites radioactifs).

- Résultats et discussion: ouverture de benzofuranes -

Nous avons déjà décrit, dans le chapitre d'introduction, les différentes possibilités pour réaliser l'ouverture de benzofuranes.

PREY et coll. [24] ont préparé l'ortho-hydroxy-phénylacétylène, avec 60 % de rendement, par chauffage du coumarone dans un mélange de sodium et de pyridine.

Nous avons appliqué cette réaction sur l'hydroxyméthyl-5 benzofurane (68), et avons obtenu l'hydroxyméthyl-5 phénylacétylène (81) avec 48 % de rendement. Ce composé est un précurseur intéressant pour la synthèse des métabolites d'Eutypa lata.

Le phénylacétylène est déprotoné dans le milieu réactionnel puisqu'un excès de sodium est utilisé. Il est donc possible de l'alkyler lors de la même réaction (figure 52).

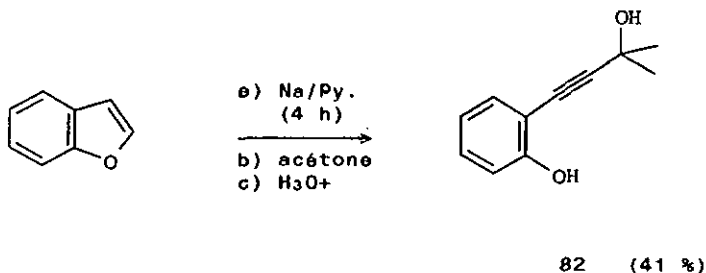


Figure 52.

Dans cet exemple, 10 équivalents d'acétone ont été ajoutés après 4 heures de réaction. Malgré l'excès d'acétone, l'alcool 82 est obtenu avec seulement 41 % de rendement. Si le rendement n'est pas meilleur, c'est parce que l'addition d'une cétone sur un anion acétylénique est une réaction réversible [55].

Pour la même raison, de l'ortho-hydroxy-phénylacétylène est formé lors du chauffage de l'alcool 83 dans le mélange sodium/pyridine (figure 53).

Nous nous sommes fixé comme objectif de remplacer le mélange sodium/pyridine par une autre base plus commode à utiliser, le butyllithium par exemple.

- Résultats et discussion: ouverture de benzofuranes -

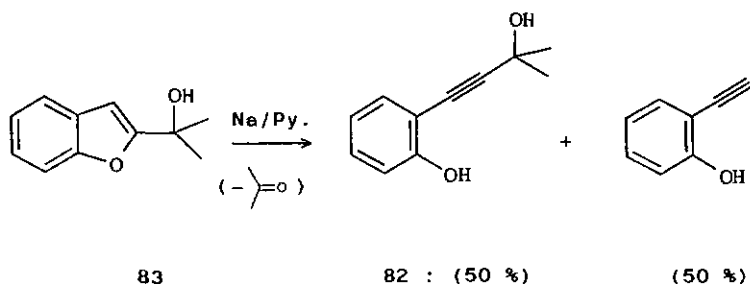


Figure 53.

Selon HURD et coll. [26], le mécanisme de l'ouverture passe par la déprotonation du benzofurane en position 3. Nous avons donc étudié les différents moyens d'activer cette position.

Une bromation permettrait de former l'anion facilement par échange d'un métal alcalin. Malheureusement l'halogénéation en 3 n'est pas favorisée et nécessite plusieurs étapes de synthèse.

Toujours dans le but d'activer la position 3, et sachant que le proton en 2 est plus acide qu'en 3, nous avons concentré nos recherches sur des benzofuranes substitués, en restant dans un premier temps, aussi près que possible de la structure finale.

C'est au guise de modèle du reste méthyl-vinyle, que le benzofurane 84 a été synthétisé (figure 54).

84 peut être obtenu par 3 voies différentes:

- A partir de benzofurane (coumarone), par alkylation d'acétone, suivie d'une déshydratation.

- A partir d'acétyl-2 benzofurane (85) par une réaction de Wittig (avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$), ou par l'attaque d'un organomagnésien ($8\text{Mg}-\text{CH}_3$), suivie d'une déshydratation (figure 54).

L'analyse des sous-produits obtenus lors des essais d'ouverture du composé 84, a montré que le reste méthyl-vinyle était trop sensible au mélange sodium/pyridine et au butyllithium (figure 55).

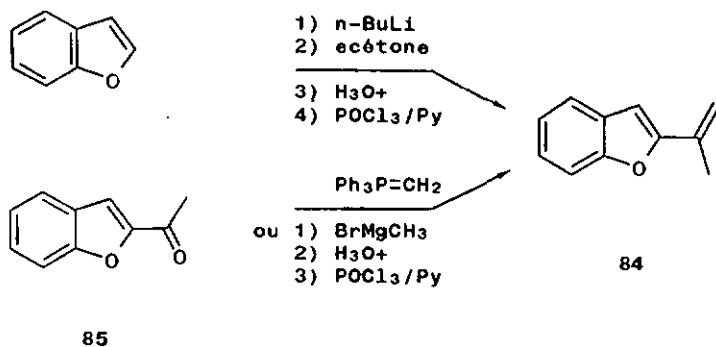


Figure 54.

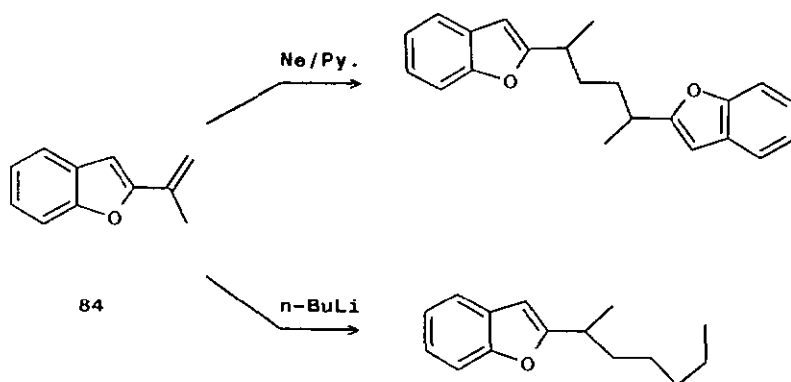
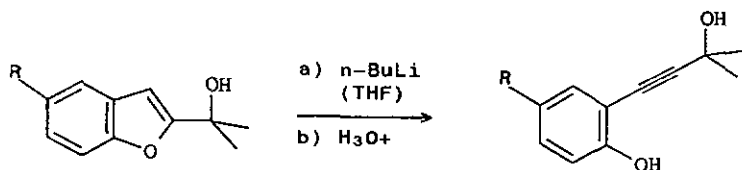


Figure 55.

- Résultats et discussion: ouverture de benzofuranes -

Après cet échec avec le reste méthyl-vinyle, nous avons examiné le reste diméthyl-carbinol, précurseur de la double liaison par déshydratation.

Sur cet alcool, le n-BuLi produit effectivement l'ouverture, avec un excellent rendement pour ce genre de réaction (figure 56).



82 : R = -H (67 %)

95 : R = -CH₂OH (59 %)

Figure 56.

La déshydratation du composé 95 produit l'alcool hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzylique (6), un métabolite d' Eutypa lata (figure 11).

Puisque les benzofuranes porteurs d'un reste hydroxylé en 2 sont préparés dans des conditions réactionnelles analogues à l'ouverture, il est possible de réunir ces deux étapes en une seule réaction. Ainsi, l'alcool 7, un métabolite d' Eutypa lata, peut être préparé en une seule étape à partir de l'hydroxyméthyl-5 benzofurane (68) (figure 57).

En utilisant les mêmes conditions, mais en remplaçant l'acétaldéhyde par de l'acétone, l'alcyne 95 est obtenu avec 48 % de rendement.

Ces dernières réactions constituent une nouvelle voie de synthèse directe et performante pour les ortho-hydroxyphénylacétylènes.

Résultats et discussion: ouverture de benzofuranes

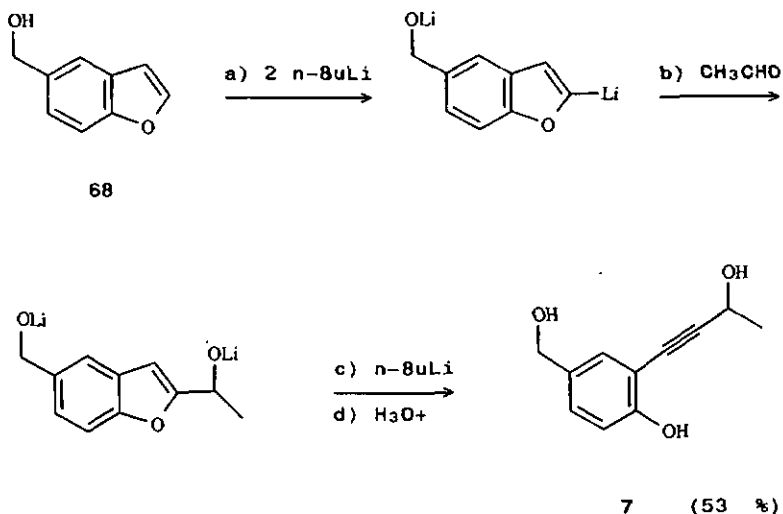


Figure 57.

Mécanisme de l'activation par les alcools en β :

Ces derniers résultats montrent qu'un alcool situé en β de la position 3 favorise de façon spectaculaire la conversion de benzofuranes en ortho-hydroxy-phényl-acétylènes.

Comme il s'agit d'une réaction nouvelle, il était intéressant de savoir selon quel processus cette activation avait lieu.

Selon l'hypothèse la plus vraisemblable, l'alcool en s'orientant vers la position 3, permet une approche dirigée de la base, ce qui facilite la déprotonation nécessaire à l'ouverture (figure 58).

Un mécanisme similaire à cette β-élimination est reconnu pour l'"ortho-lithiation" des cycles aromatiques [56].

- Résultats et discussion: ouverture de benzofuranes -

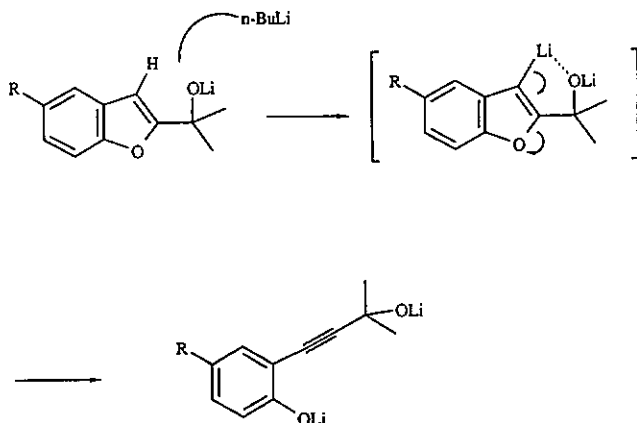


Figure 58.

Il est cependant légitime de penser, étant donnée la libre rotation du groupe porteur de l'alcool, que celui-ci vienne plutôt se placer de façon opposée, c'est-à-dire proche de l'oxygène benzofuranique. Dans cette conformation, de faibles interactions peuvent avoir lieu entre une paire d'électrons libres de l'oxygène benzofuranique et le contre-ion de l'alcoolate, du lithium en l'occurrence (figure 59).

Selon ce mécanisme, l'alcool ne jouerait un rôle qu'au niveau de la répartition électronique dans la molécule. Cette influence se traduirait par un affaiblissement de la liaison éther benzofuranique, et une augmentation d'acidité de l'hydrogène en 3.

Pour prouver que l'alcool agissait bien par une déprotonation ortho-dirigée (figure 58), nous avons préparé les benzofuranes 69, 75, 78 et 79 (chap. 4.8).

En se basant sur des modèles, il est aisé de constater que les distances (d) mesurées sur les benzofuranes 75 et 78, entre les phénols et les positions 1 et 3, sont similaires à celles mesurées sur le composé 37 entre les mêmes positions et les alcools, qui représentent les deux conformations possibles de ce groupe (figure 60).

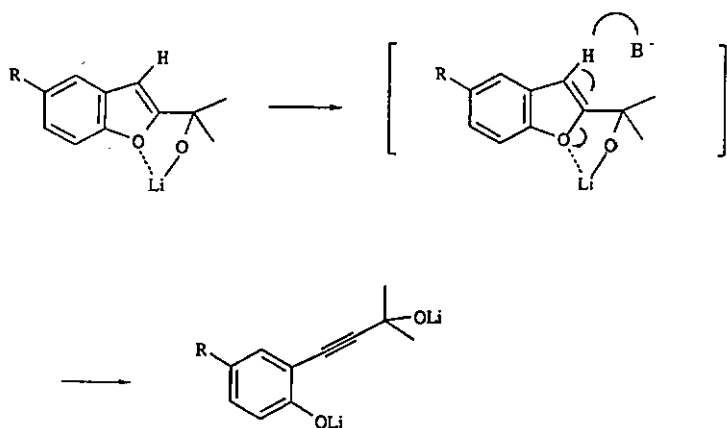
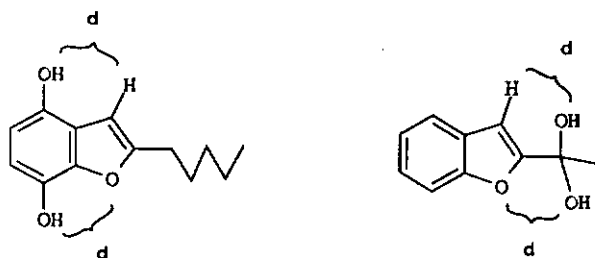


Figure 59.



75, 78

87

Figure 60.

- Résultats et discussion: ouverture de benzofurènes -

Avec les benzofuranes 75 et 79, nous voulons simuler les deux possibilités d'activation par l'alcool substitué en 2.

Bien que l'acidité des phénols soit beaucoup plus élevée que celle des alcools aliphatiques, ces groupes ont été préférés aux alcools benzyliques, car, d'une part, ces derniers sont trop éloignés des positions à activer, et d'autre part, les phénols sont plus accessibles d'un point de vue synthétique.

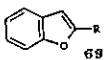
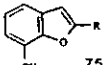
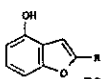
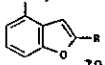
L'unique rôle du groupe pentyle est de bloquer la position 2, plus acide que la 3.

Un groupe hydrocarboné a été choisi pour son insensibilité aux conditions réactionnelles (butyllithium).

Un benzofurane non hydroxylé (69), donc non activé, a été synthétisé pour jouer le rôle de "blanc".

Un dérivé méthoxylé en 4 (79) a également été préparé pour comparer l'efficacité d'un éther par rapport à un alcool.

Tableau 4. Pourcentage d'ouverture du cycle benzofurannique par l'emploi de *n*-BuLi et LiCKOR.

Composé	2.2 équ. <i>n</i> -BuLi*, 0°C, 24 h.	2.2 équ. <i>n</i> -BuLi*, T amb., 3 h.	2.2 équ. LiCKOR*, T amb., 3 h.
 69	0	0	30-35%
 75	0	0	28-32%
 78	30-34%	32-36%	38-41%
 79	28-32%	29-33%	92%
R = -C ₅ H ₁₁			

*: 1.1 équivalent seulement pour les composés 69 et 79.

- Résultats et discussion: ouverture de benzofuranes -

Le résultat du traitement des composés 69, 75 78 et 79 par le butyllithium et par LiCKOR (mélange équimolaire de tert-butylate de potassium et de n-BuLi [57]) figure dans le tableau 4.

On constate que seuls les benzofuranes hydroxylé et méthoxylé en position 4 réagissent avec le butyllithium. Ce résultat confirme qu'une déprotonation ortho-dirigée intervient dans ce mécanisme d'activation de l'ouverture.

LiCKOR semble être une base plus efficace que n-BuLi pour ce genre de réaction. Le composé 78 est presque totalement transformé en phénylcétylène. Les benzofuranes 69 et 75 réagissent avec des rendements de 30 à 35 %.

Le fait que ces deux substances aient une réactivité analogue nous permet d'exclure totalement une activation selon le second mécanisme (figure 59).

Les rendements figurant dans le tableau 4 ont été estimés par CG, ¹H-RMN et par pesée des produits purifiés.

Le spectre RMN de la figure 61 est celui du mélange (grossièrement purifié) résultant de la réaction du pentyl-2 méthoxy-4 benzofurane (79) avec n-BuLi. Le proportion entre les deux produits, cyclisé et ouvert, est aisément mesurable par l'intégrale du premier méthylène de la chaîne pentyle ou des éthers méthyliques.

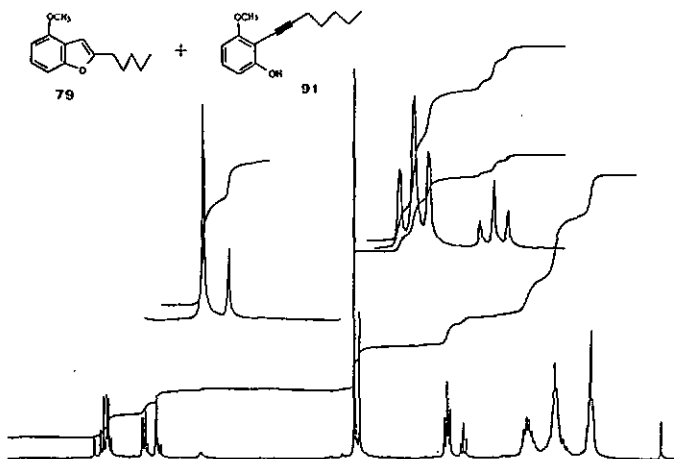


Figure 61. (¹H-RMN des produits de la réaction d'ouverture du benzofurane 79).

- Résultats et discussion: ouverture de benzofuranes -

La comparaison des spectres de masse des benzofuranes et de leurs homologues phénylacéthyléniques (figure 62) montre, pour cette série de composés, une différence plus marquée qu'entre l'eutypine et l'isopropényl-2 formyl-5 benzofurane (32) (chap. 4.6.3.).

Cette différence s'explique par la possibilité, pour les benzofuranes, de se fragmenter en β de la double liaison, selon un mécanisme reconnu pour les systèmes allyliques.

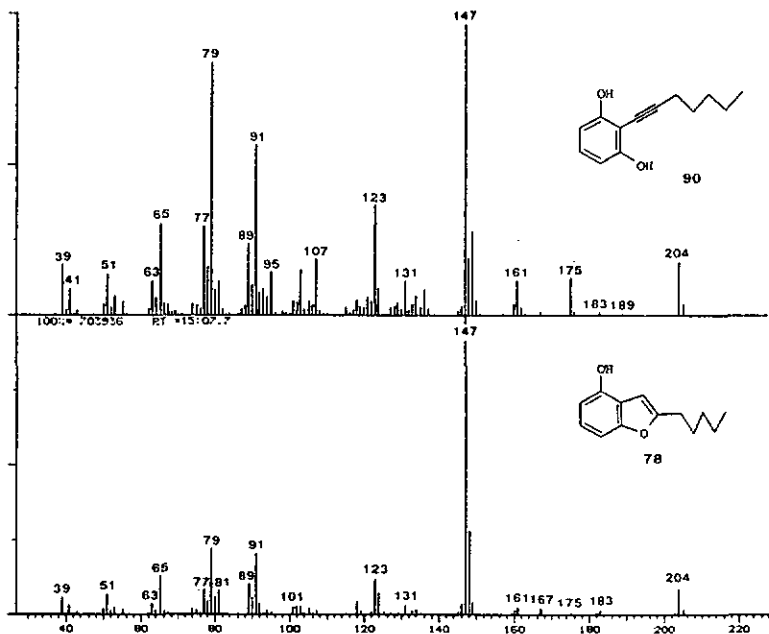


Figure 62. (SM de 78 et de son homologue acétylénique (90)).

Cette coupure est apparemment moins probable sur les alcynes. Ou alors, si elle a lieu, le fragment résultant est moins stable, car cet ion est peu intense sur le spectre.

La disparité entre les spectres des formes cyclique et ouverte indique, pour cette série de composés, que la cyclisation des ions acétyléniques se déroule moins vite que leur fragmentation.

PARTIE EXPERIMENTALE :

Techniques de séparation et d'analyse :

Chromatographie sur couche mince :

Les CCM sont réalisées sur plaques de gel de silice de type 60 F₂₅₄, épaisses de 0.2 mm.

Révélation des plaques:

- Absorption ou fluorescence aux UV (254 et 311 nm).
- Vaporisation de la plaque avec H₂SO₄ aqu. 10 %, suivie d'un chauffage d'environ 10 min. à l'étuve (100-120° C).

Les alcynes se colorent généralement en rouge-brunâtre, et les benzofurènes en bleu-violet.

- Vaporisations successives avec des solutions de p-nitro-aniline et de Ne₂CO₃, suivies d'un chauffage.

Les phénols se colorent en rouge.

- Vaporisation d'une solution de 2,4-dinitrophénylhydrazine.

Les aldéhydes et cétones se colorent en rouge-orangé.

- Exposition prolongée (10-20 min.) aux UV (254 nm).

Coloration des bromures, des iodures et de certains phénols.

Chromatographie sur colonne :

De la silice "Geduran SI 60" (Merck) a été utilisée pour la purification des produits.

Granulométrie: 0.063-0.200 mm.

Une légère surpression d'air est maintenue en tête de colonne pour augmenter la vitesse d'élution (chromatographie "flash").

Les solvants sont séchés et distillés avant utilisation.

Analyse instrumentale :

RMN :

Les spectres de résonance magnétique du proton ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 200 (200 MHz).

Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au TMS.

SM :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Nermag R 30-10.

Introduction de l'échantillon:
Directe, ou par chromatographie gazeuse (OANI 6500, colonne capillaire de type QV-1 (28 mètres)).

Ionisation:
Par impact électronique (IE). Potentiel d'ionisation:
70 eV. Température de la source: 1500-2500 C.

- Partie expérimentale -

Ionisation chimique:

Gaz réactant: NH_3 , pression dans la source: 10^{-1} Torr,
température de la source: 600-1500 C.

IR :

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 1720 X (transformée de Fourier).

Les échantillons solides sont inclus dans une pastille de KBr, les liquides sont déposés en film entre des fenêtres de NaCl.

Analyse élémentaire :

L'analyse CHN (chap. 4.4.) a été réalisée sur un appareil Carlo Erba CHN EA-1108.

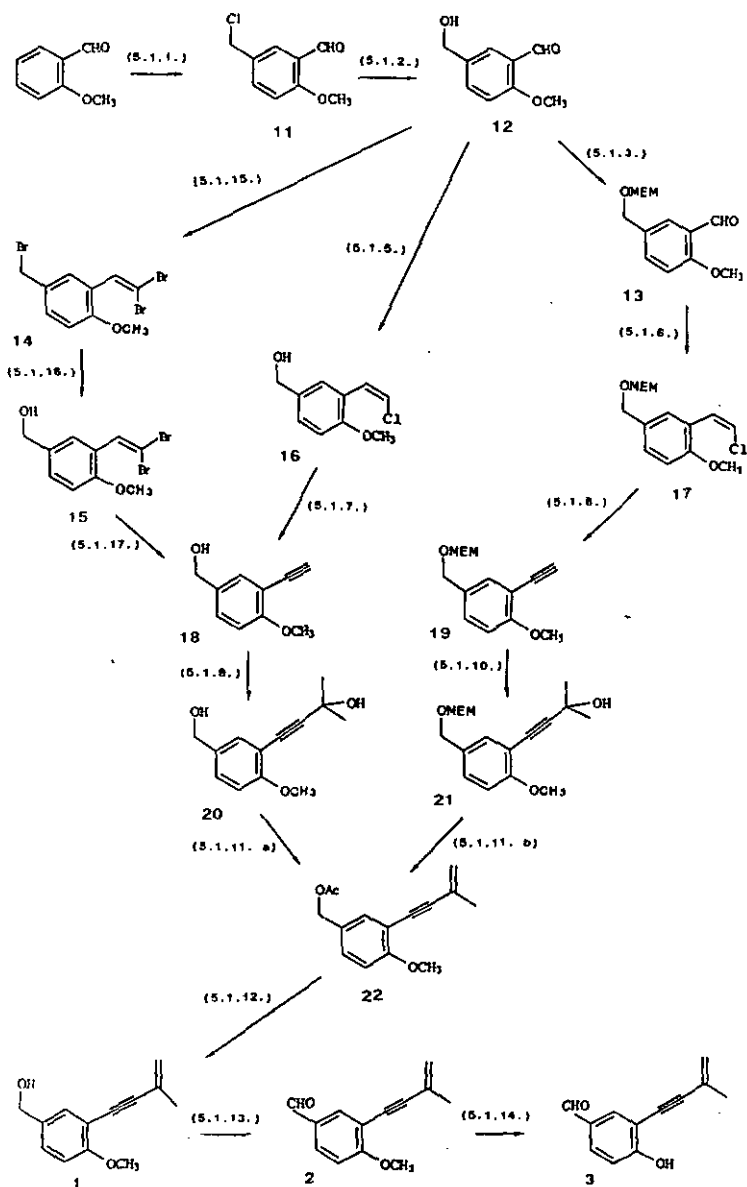
DSC :

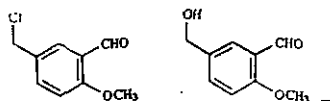
La calorimétrie différentielle (chap. 4.6.3.) a été enregistrée sur un appareil Mettler TA 3000.

Titration acidimétrique :

La courbe de titration de l'eutypine (chap. 4.6.1.) a été enregistrée de façon automatique à l'aide d'un potentiographe Metrohm E 536 couplé à un doseur Metrohm 655.

Schéma des réactions décrites dans la chapitre 5.1. :





Modes opératoires:

5. MODES OPERATOIRES

5.1. SYNTHÈSE DE L'EUTYPINE (Première méthode):

5.1.1. METHOXY-2 CHLOROMETHYL-5 BENZALDEHYDE: (11)

40.8 g (0.3 mol.) d'ortho-méthoxy-benzaldéhyde fondu (F = 35-37° C), 9 g (0.1 mol.) de trioxane et 50 mg de chlorure de zinc (cat.) sont ajoutés à 300 ml d'HCl 37 %. Le mélange est maintenu sous forte agitation à température ambiante pendant 3 heures.

Le solide blanc-jaunâtre qui s'est formé est filtré, lavé soigneusement avec 100 ml d'eau glacé et séché, d'abord sous courant d'air, puis à l'étuve sous vide (40° C, 10 mmHg).

Le produit est recristallisé dans un mélange ligroïne/éthanol.

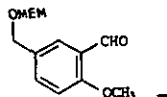
Rendement: 38.6 g (75 %). F = 83° C.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.97 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4.58 (s, 2H, Ar-CH₂-Cl), 7.02 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H(3)), 7.64 (dd, J = 9 et 1 Hz, 1H, Ar-H(4)), 7.87 (d, J = 1Hz, 1H, Ar-H(6)), 9.82 (s, 1H, Ar-CHO).

SM (IE, +), m/z I(%): 184 et 186 (15 et 7, M+), 149 (100, M+ -Cl), autres pics ayant des intensités relatives (I rel.) comprises entre 10 et 20: 51, 77, 89, 91.

5.1.2. METHOXY-2 HYDROXYMETHYL-5 BENZALDEHYDE: (12)

35 g (0.19 mol.) du chlorure de benzyle 11 (préparé au chap. 5.1.1.) sont ajoutés en une fois dans 400 ml d'eau bouillante, et chauffés à reflux pendant 20 à 30 minutes. Simultanément on additionne, goutte à goutte, une solution



Modas opératoires:

da 7.2 g (0.18 mol.) de NaOH dans 50 ml d'eau, afin que le pH ne descende pas en dessous de 2.

La solution est rapidement refroidie dans un bain de glace, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide (10 mmHg) jusqu'à précipitation de l'alcool.

Le produit est ensuite filtré, séché et recristallisé dans un mélange de ligroïne et d'éthanol.

Rendement: 22 g (70 %). F = 480 C.

¹H-RMN (CDCl₃): 2.58 (bossa, 1H échangeable, Ar- OH), 3.91 (s, 3H, Ar-O CH₃), 4.61 (s, 2H, Ar- CH₂-OH), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(3)), 7.63 (dd, J = 8 et 1 Hz, 1H, Ar- H(4)), 7.79 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar- H(6)), 10.42 (s, 1H Ar- CHO).

SM (IE, +), m/z I(%): 166 (100, M+.), 165 (50), 77 (80); autres pics ayant des I rel. comprises entre 25 et 50: 43, 51, 65, 79, 119, 148, 149.

5.1.3. METHOXY-2 (METHYLOXYMETHYLOXY-(METHOXY-2 ETHYL))-5

BENZALDEHYDE: (13)

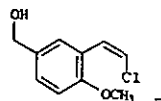
8.2 g (0.05 mol.) de l'alcool 12 (préparé au chap. 5.1.2.) et 22.6 g (0.1 mol.) de chlorure de N,N,N-triéthyl N-(méthoxy-(méthoxy-2) éthyl) ammonium (MEM-NET₃Cl) [30] et 200 ml d'acétonitrile sec sont chauffés à reflux sous atmosphère inerte pendant 15 heures.

L'huile obtenue après filtration du chlorhydrate de triéthylamine et évaporation du solvant est distillée dans un Claisen muni d'une colonne Vigreux.

Eb = 146-147° C (à 0.05 mmHg), n_D²⁰ = 1.526.

Rendement: 9.9 g (78 %).

¹H-RMN (CDCl₃): 3.41 (s, 3H, R-OCH₂-O-CH₂CH₂-O Me), 3.59 et 3.76 (A₂B₂, J = 15 Hz, R-O-CH₂-O-CH₂CH₂-Me), 3.94 (s, 3H, Ar-O Me), 4.58 (s, 2H, Ar-CH₂-OR), 4.79 (s, 2H, Ar-CH₂-O-CH₂-R), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(3)), 7.58 (dd, J = 8 et 1 Hz, 1H, Ar- H(4)), 7.82 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar- H(6)), 10.46 (s, 1H, Ar- CHO).



- Modes opératoires: -

SN (IE, +), m/z I(%) : 254 (1, M+.), 45 (100, C₂H₅O+), 149 (62, M+ -OMEM), 165 (48, M+ -MEN), autres pics ayant des I rel. comprises entre 25 et 50: 31, 39, 51, 59, 77, 178 .

5.1.4. IODURE DE TRIPHENYL-CHLOROMETHYL-PHOSPHONIUM:

50 g (0.19 mol.) de triphénylphosphine et 37 g (0.21 mol.) d'iodo-chlorométhane (Fluka) sont chauffés 3 jours à reflux dans 300 ml de THF sec.

Le précipité formé est filtré, lavé avec du THF sec, séché et conservé à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Rendement: 62.5 g (75 %).

Les eaux-mères conservées plusieurs semaines (à température ambiante) à l'abri de la lumière et de l'humidité, forment une quantité supplémentaire (15 %) de sel de phosphonium.

5.1.5. ALCOOL METHOXY-4 (CHLORO-2 ETHENYL)-3 BENZYLIQUE:

(16)

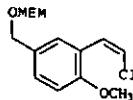
A 29 g de (PH₃P-CH₂Cl).I (66 mmol.) suspendus dans 300 ml de THF sec, sont ajoutés, à 0°C et sous forte agitation, 9.1 g (72 mmol.) de tert-butyle de potassium.

Après 2 heures de réaction, 10.0 g (60 mmol.) de l'aldéhyde 12 (préparé au chap. 5.1.2.) dissous dans 50 ml de THF, sont additionnés goutte à goutte.

A la fin de l'adjonction, le bain réfrigérant est enlevé et le mélange est laissé 12 h supplémentaires.

1 g de NH₄Cl et 100 ml de toluène sont alors ajoutés. Le tout est concentré à l'évaporateur rotatif jusqu'à obtenir un volume d'environ 150 ml. Ce résidu est ensuite filtré grossièrement sur silice (environ 200 g) en éluant avec du toluène.

La fraction contenant le produit est purifiée par chromatographie sur silice (Toluène/Ether: 9/1).



- Modes opératoires: -

Rendement: 8.7 g (73 %).

Par CG-SM et ¹H-RMN, on déduit que le produit obtenu est un mélange d'environ 85 % d'isomère cis et 15 % de trans.

¹RMN (CDCl₃) (cis) : 1.62 (s, 1H échangeable, R-OH), 3.85 (s, 3H, Ar-O Me), 4.66 (s, 2H, Ar-CH₂-OH), 6.32 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-CH=CHCl), 6.91 (m, 2H, Ar-CH=CHCl et Ar-H(5)), 7.32 (m, 1H, Ar-H(6)), 7.92 (d, J = 1 Hz, Ar-H(2)).

SM (IE, +) (cis), m/z I(%): 198 et 200 (100 et 45, M+), 181 et 183 (24 et 11, M+ -OH), 169 et 171 (20 et 8, M+ -CHO), autres pics ayant des I rel. comprises entre 15 et 20: 63, 65, 91, 103, 197, 199.

5.1.6. METHOXY-1 (CHLORO-2 ETHENYL)-2 (METHYLOXYMETHYLOXY-(METHOXY-2 ETHYL))-4 BENZENE : (17)

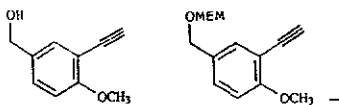
A partir de l'aldéhyde 13 (préparé au chap. 5.1.3.), selon le mode opératoire 5.1.5.

Rendement: 75 %.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.42 (s, 3H, R-O Me), 3.60 et 3.77 (m, 2 + 2 H, Ar-CH₂-O-CH₂-O-CH₂CH₂-OMe), 3.85 (s, 3H, Ar-O Me), 4.60 (s, 2H, Ar-CH₂-O-CH₂OR), 4.80 (s, 2H, Ar-CH₂-OR), 6.31 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-CH=CHCl), 6.91 (m, 2H, Ar-H(6) et Ar-CH=CHCl), 7.35 (m, 1H, Ar-H(5)), 7.95 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar-H(3)).

SM (IE, +), m/z I(%): 286 et 288 (8 et 4, M+), 181 et 183 (100 et 30, M+ -OMe), 197 et 199 (90 et 30, M+ -MEM), 210 et 212 (22 et 8, M+ -CHO), autres pics ayant des I rel. comprises entre 15 et 20: 45, 59, 115, 131, 145.

- Modes opératoires: -



5.1.7. METHOXY-2 HYDROXYMETHYL-5 PHENYLACETYLENE: (18)

Dans un ballon tricol de 250 ml refroidi à -500 C, sont condensés 100 ml (environ 4.5 mol.) d'ammoniac.

50 mg de Fe(NO₃)₃ (catalyseur), et 640 mg (27.8 mmol.) de sodium en petits morceaux y sont ajoutés.

Après 90 min., on additionne à cette suspension d'amidure de sodium, une solution de 2.2 g (11 mmol.), du chlorure de vinyle 16 (préparé au chap. 5.1.5.) dans 10 ml d'éther sec.

Le mélange est agité vigoureusement pendant 1 heure.

Le bain réfrigérant est ensuite enlevé et l'ammoniac est laissée évaporer.

Au résidu pâteux obtenu, on ajoute une suspension de 10 g de NH₄Cl dans 100 ml d'éther, suivie de 50 g de glace.

Après complète dissolution du mélange, la phase organique est séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et évaporée.

Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (toluène / éther).

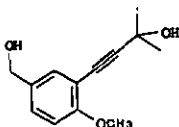
Rendement: 1.64 g (91 %).

¹H-RMN (COCl₂) : 2.10 (bosse, 1H échangeable, Ar-CH₂-OH), 3.32 (2, 1H, Ar-C≡C-H), 3.92 s, 3H, Ar-O Me), 4.61 (s, 2H, Ar-CH₂-OH), 6.91 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar- H(3)), 7.33 (dd, J = 9 et 2 Hz, 1H, Ar- H(4)), 7.47 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar- H(6)).

SM (IE,+), m/z I(%): 162 (100, M+.), 133 (56, M+ -CHO), autres ions ayant des I rel. comprises entre 20 et 30: 77, 91, 103, 131, 145, 161.

5.1.8. METHOXY-2 (METHYLOXYMETHYLOXY-(METHOXY-2 ETHYL))-5 PHENYLACETYLENE: (19)

Ce phénylacétylène est synthétisé en appliquant le mode opératoire 5.1.7. sur le chlorure de vinyle protégé 17 (préparé au chap. 5.1.6.), mais en employant seulement 1.5 équivalent de sodium par rapport au produit à déshydrohalogéner.



Modes opératoires:

Rendement: 88 %.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.33 (s, 1H, Ar- C≡C-H), 3.42 (s, 3H, R-O Me), 3.58 et 3.75 (m, 2 + 2H, RO- CH₂CH₂ -OMe), 3.91 (s, 3H, Ar-O Me), 4.63 (s, 2H, ArCH₂-O- CH₂ -OR), 4.79 (s, 2H, Ar- CH₂ -OR), 6.89 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar- H(3)), 7.34 (dd, J = 1 et 9 Hz, 1H, Ar- H(4)), 7.50 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar- H(6)).

SM (IE, +), m/z I(%): 250 (4, M+), 161 (100, M+ -C₄H₉O₂), 145 (86, M+ -C₄H₉O₃), 174 (43, M+ -C₃H₈O₂), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 25: 59, 91, 115, 143, 173 .

5.1.9. ALCOOL METHOXY-4 (HYDROXY-3 METHYL-3 BUTYNYL-1)-3

BENZYLIQUE: (20)

a)

A 50 ml de THF sec, maintenu à -300 C, sont ajoutés sous azote: 980 mg (6.05 mmol.) du phénylacétylène 18 (préparé au chap. 5.1.7.) et 8.3 ml de n-BuLi (1.6 M dans l'hexane: 13.3 mmol.).

Après une heure de réaction, 450 mg d'acétone sac (7.76 mmol.) sont ajoutés au mélange. Le bain réfrigérant est enlevé et la réaction abandonnée une nuit.

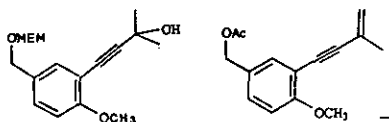
Le mélange est alors hydrolysé avec 1 g de NH₄Cl et 20 ml d'eau, puis partiellement évaporé, et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl, et séchée sur MgSO₄. L'huile obtenue après évaporation du solvant est purifiée par chromatographie sur silica (CH₂Cl₂ / éther).

Rendement: 1.08 g (81 %).

¹H-RMN (CDCl₃): 1.61 (s, 6H, R-COH (CH₃)₂), 2.8 (bosse, 2H échangeables, alcools), 3.80 (s, 3H, Ar- OMe), 4.53 (s, 2H, Ar- CH₂ -OH), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar- H(5)), 7.22 (dd, J = 2 et 8.5 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.32 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar- H(2)).

— Modes opératoires: —



SM (IE, +), m/z I(%) : 220 (60, M+), 145 (100, M+ -C₃H₇O₂), 43 (94, C₂H₃O+), 205 (51, M+ -CH₃), 189 (31, M+ -CHO), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 15: 31, 91, 115, 131, 206 .

5.1.10. METHOXY-4 (HYDROXY-3 METHYL-3 BUTYNYL-1)-3

(METHYLOXYMETHYLOXY-(METHOXY-2 ETHYL))-1 BENZENE:

(21)

Ce produit est synthétisé à partir du phénylacétylène 19 (préparé au chap. 5.1.8.) en appliquant le mode opératoire 5.1.9., mais en n'utilisant que 1.1 équivalent de n-BuLi par rapport au produit de départ.

Rendement: 90 %.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.63 (s, 6H, R-C(OH) (CH₃)₂), 2.32 (s, 1H échangeable, R-C (OH) (CH₃)₂), 3.41 (s, 3H, R-O- Me), 3.57 et 3.73 (m, 2 + 2H, RO- CH₂CH₂ -OMe), 3.86 (s, 3H, Ar-O Me), 4.52 (s, 2H, ArCH₂O- CH₂ -OR), 4.77 (s, 2H, Ar- CH₂ -OR), 6.83 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar- H(5)), 7.26 (dd, J = 1 et 9 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.39 (d, J = 1Hz, 1H, Ar- H(2)).

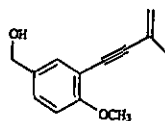
SM (IE, +), m/z I(%) : 308 (5, M+), 290 (2, M+ -H₂O), 219 (100, M+ -C₄H₉O₂), 203 (60, M+ -C₄H₉O₃), 187 (46, M+ -C₄H₉O₄), autres ions ayant des I rel. comprises entre 20 et 35: 43, 59, 201, 232 .

5.1.11. ACÉTATE DE METHOXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3

YNYL-1)-3 BENZYLE. (22)

a)

A 600 mg (2.73 mmol.) de l'alcool 20 (préparé au chap. 5.1.9.) dissous dans 40 ml d'acide acétique, est ajouté 1.2 g (7 mmol.) d'acide p-toluène sulfonique.



Modes opératoires:

Après 1 h de réaction à T amb., une solution de 1 g (12 mmol.) de NaHCO_3 dissous dans 20 ml d'eau est ajouté au mélange. Le tout est concentré à l'évaporateur rotatif.

Le résidu est dilué dans 100 ml d'éther et lavé successivement avec une solution aqueuse de NaHCO_3 à 5 % et NaCl saturé.

Le produit obtenu après séchage et évaporation du solvant est purifié par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2 /hexane).

Rendement: 500 mg (75 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2.02 (dd, $J = 0.5$ Hz, 3H, R- (CH_3)), 2.10 (s, 3H, $\text{Ar-CH}_2\text{O Ac}$), 3.91 (s, 3H, Ar-O Me), 5.04 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-OAc}$), 5.34 et 5.45 (m, $J = 0.5$ Hz, 1H, $\text{R-C(CH}_3\text{)=CH}_2$), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar-H(5)), 7.33 (dd, $J = 1$ et 9 Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.48 (d, $J = 1$ Hz, 1H, Ar-H(2)).

SM (IE, +), m/z I(%): 244 (100, M^+), 185 (70, $\text{M}^+ - \text{OAc}$), 202 (32, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 30: 43, 115, 128, 141, 149.

b)

Cet ester est également obtenu en appliquant la même mode opératoire sur l'alcool 21 (préparé au chap. 5.1.10.).

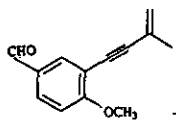
Rendement: 72 %.

5.1.12. ALCOOL METHOXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3 NYNYL-1)-3

BENZYLIQUE: (1)

A 980 mg (4.02 mmol.) de l'acétate 22 (préparé au chap. 5.1.11.) dissous dans 50 ml de dioxane, sont ajoutés 50 ml d'une solution aqueuse de KOH à 2 % (18 mmol.). Le tout est agité à T amb. pendant une heure.

Le mélange est alors légèrement acidifié par adjonction d' HCl aqueux à 5 %, concentré à l'évaporateur rotatif et extrait à l'éther.



- Modes opératoires: -

Cette phase organique est lavée successivement avec NaHCO_3 aqueux à 5 %, et NaCl saturé.

Le produit, qui se présente sous la forme d'une huile brunâtre, est obtenu après séchage et évaporation du solvant. Il est purifié par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2).

Rendement: 750 mg (92 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) (Spectre en annexe) : 1.70 (s, 1H échangeable, $\text{ArCH}_2\text{-OH}$), 2.02 (dd, $J = 0.5$ Hz, 3H, R-CH_3), 3.91 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 4.62 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-OH}$), 5.33 et 5.45 (m, $J = 0.5$ Hz, 1 + 1H, $\text{R-C(CH}_3\text{)=CH}_2$), 6.89 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar-H(5)), 7.28 (dd, $J = 1$ et 9 Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.46 (d, $J = 1$ Hz, 1H, Ar-H(2)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe) : 202 (100, M^+), 201 (19, $\text{M}^+ - \text{H}$), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 15: 51, 63, 77, 91, 161, 185, 203.

IR (film liquide; NaCl) (Spectre en annexe) cm^{-1} : 3500-3200, 2928, 2839, 2192, 1667, 1604, 1500, 1462, 1442, 1419, 1385, 1280, 1253, 1182, 1158, 1131, 1027, 896, 816, 757.

5.1.13. METHOXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3 YNYL-1)-3

BENZALDEHYDE: (Méthoxy-eutypine, 2)

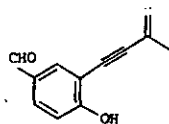
a)

A 350 mg (1.73 mmol.) de l'alcool 1 (préparé eu chap. 5.1.12.) dissous dans 100 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 3.5 g (40 mmol.) de dioxyde de manganèse. Le tout est laissé réagir 18 heures à $T_{\text{amb.}}$.

Une huile foncée est obtenue après filtration des sels de manganèse et évaporation du solvant. Le produit est purifié par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2).

Rendement: 270 mg (78 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) (Spectre en annexe) : 2.02 (dd, $J = 0.5$ Hz, 3H, R-CH_3), 3.98 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 5.35 et 5.45 (m, $J = 0.5$ Hz, 1 + 1H, $\text{R-C(CH}_3\text{)=CH}_2$), 7.00 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar-H(5)), 7.84 (dd, $J = 1$ et 9 Hz,



- Modes opératoires: -

^1H , Ar- H(6)), 7.95 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar- H(2)), 9.88 (s, 1H, Ar- CHO).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 200 (100, M+), 128 (50, M+ -C₃H₄O₂), 159 (39, M+ -C₃H₅), 43 (44, C₃H₇+), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 25: 39, 51, 58, 63, 77, 127, 129, 185, 199, 201 .

IR (film liquide; NaCl) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3097, 2950, 2841, 2732, 2203, 1693, 1595, 1573, 1500, 1462, 1442, 1306, 1260, 1184, 1162, 1128, 1117, 1021, 903, 817, 768, 638.

5.1.14. HYOROXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3 YNYL-1)-3

BENZALDEHYDE: (Eutypine, 3)

e)

A 450 mg (2.25 mmol.) du méthoxy-aldéhyde 2 (préparé au chap. 5.1.13.) dissous dans 40 ml de dichlorométhane sec, sont ajoutés, à 00 C, 10 g d'une solution de tribromure de bore à 10 % dans le dichlorométhane (4 mmol.).

Après 5 heures de réaction, 20 g de glace suivis de 50 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 2 % sont ajoutés au mélange. De la phase organique sont récupérés 55 mg (12 %) de produit de départ. Le phase aqueuse est acidifiée avec HCl aqueux à 5 % et extraite à l'éther.

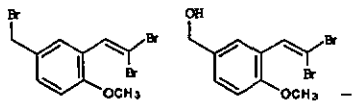
L' eutypine brute est obtenue après lavage avec NaCl aqueux saturé, séchage et évaporation du solvant. Le produit est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂).

Rendement: 220 mg (53 %).

^1H -RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 2.03 (m, J = 0.5 Hz, 3H, R- CH₃), 5.42 et 5.49 (m, J = 0.5 Hz, 1 + 1H, R-C(CH₃) =CH₂), 6.41 (bosse, 1H échangeable, Ar- OH), 7.08 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar- H(5)), 7.80 (dd, J = 2 et 9 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.90 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar- H(2)), 9.85 (s, 1H, Ar- CHO).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 186 (100, M+), 185 (87, M+ -H), 157 (47, M+ -CHO), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 25: 51, 63, 77, 89, 115, 127, 128, 187 .

Modès opératoires:



IR (KBr) (Spectre en annexe) cm^{-1} : 3500-3100, 2959, 2922, 2852, 1670, 1600, 1567, 1496, 1435, 1375, 1321, 1295, 1265, 1251, 1143, 920, 901, 831, 807, 795, 702, 621.

5.1.15. BROMOMETHYL-1 (DIBROMO-2,2 ETHENYL)-3

METHOXY-4 BENZENE: (14)

A 2.1 g (8 mmol.) de triphénylphosphine dissous dans 25 ml de dichlorométhane sec, sont ajoutés goutte à goutte 10 ml d'une solution (CH_2Cl_2) contenant 1.35 g (4 mmol.) de tétrabromure de carbone.

Après 20 min. de réaction, 660 mg (4 mmol.) de méthoxy-2 hydroxyméthyl-5 benzaldéhyde (12) (préparé au chap. 5.1.2.) dissous dans 10 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés. Le tout est laissé à T amb. pendant 18 heures.

Le mélange réactionnel est alors dilué avec 50 ml d'hexane et filtré sur silice (hexane). La fraction la moins polaire contient environ 200 mg de triphénylphosphine non réagie et 1.32 g de produit.

Rendement: 86 %.

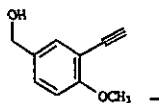
SM (IE, +), m/z I(%): 382-384-386-388 (2-5-5-1, M^+), 303-305-307 (51-100-47, $\text{M}^+ - \text{Br}$), autres ions ayant des I rel. comprises entre 20 et 40: 39, 52, 63, 89, 90, 91, 228-229-230-231, 291-293-295

5.1.16. ALCOOL METHOXY-4 (DIBROMO-2,2 ETHENYL)-3

BENZYLIQUE: (15)

770 mg (2 mmol.) du bromure de benzyle 14 (préparé au chap. 5.1.15.) sont chauffés à reflux 2 heures dans un mélange de 30 ml de dioxène et 50 ml d'eau.

Après concentration du mélange réactionnel à l'évaporateur rotatif, le produit est extrait à l'éther, lavé avec



Modes opératoires:

une solution aqueuse de NaHCO_3 à 5 %, et séché.

Le résidu huileux obtenu après évaporation du solvant est purifié par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2).

Rendement: 600 mg (93 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.82 (bosse, 1H échangeable, $\text{ArCH}_2\text{-OH}$), 3.82 (s, 3H, Ar-O CH_3), 4.63 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-OH}$), 6.86 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{Ar-H}(5)$), 7.33 (dd, $J = 2$ et 10 Hz, 1H, $\text{Ar-H}(6)$), 7.59 (s, 1H, Ar-CH=CBr_2), 7.69 (d, $J = 2$ Hz, 1H, $\text{Ar-H}(2)$).

SM (IE, +), m/z I(%): 320-322-324 (55-100-47, M^+), 303-305-307 (30-56-28, $\text{M}^+ -\text{OH}$), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 20: 161, 241-243, 291-293-295.

5.1.17. METHOXY-2 HYDROXYMETHYL-5 PHENYLACETYLENE: (18)

b)

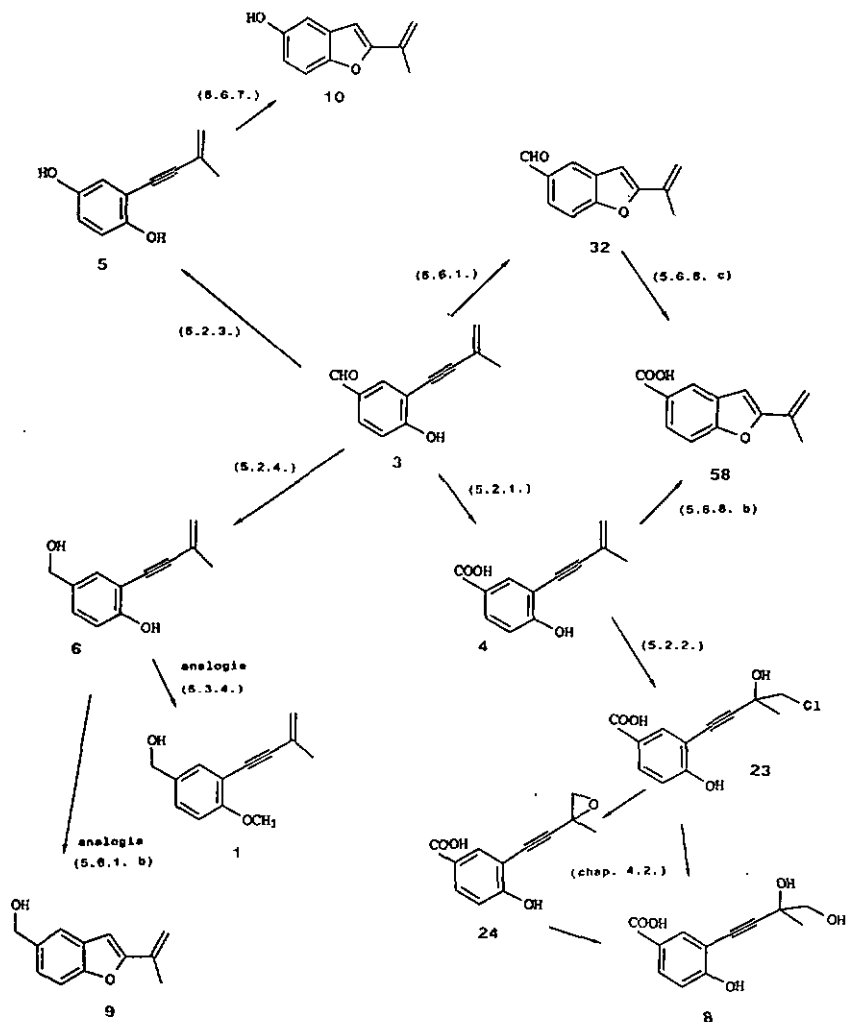
A 200 mg (0.62 mmol.) de la dibromooléfine 15 (préparée au chap. 5.1.16.) dissous dans 25 ml de THF sec, est ajouté, à T amb., 1.25 ml de $n\text{-BuLi}$ (1.6 M dans l'hexane: 2 mmol.).

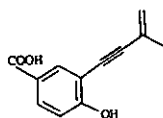
Après 15 h de réaction, le mélange est hydrolysé avec 0.5 g de NH_4Cl et 20 ml d'eau, puis concentré à l'évaporateur rotatif.

Le produit est extrait à l'éther, lavé avec NaCl aqueux saturé et séché sur MgSO_4 . L'huile obtenue après filtration et évaporation du solvant est purifiée par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2).

Rendement: 80 mg (80 %).

Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.2. :





- Modos opératoires: -

5.2. OXYDATION ET REDUCTION DE L'EUTYPINE:

5.2.1. ACIDE HYOROXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3 YNYL-1)-3

BENZOIQUE: (4)

A 200 mg (1.07 mmol.) d'eutypine (chap. 5.1.14. et 5.5.2.) dissoute dans un mélange de 30 ml de dioxane et 20 ml d'eau, sont ajoutés 600 mg (6.2 mmol.) d'acide sulfamique (NH₂SO₃H) et 5 ml d'une solution aqueuse contenant 96 mg (0.85 mmol.) de chlorite de sodium (NaClO₂) à 80 %.

Après une heure de réaction à T amb., une CCM révèle la présence de l'acide 4 (majoritaire), d'un peu de produit de départ (3), et d'un produit plus polaire: la chlorhydrine 23 (chap. 5.2.2.).

2 g de NaHCO₃ sont alors ajoutés et le tout est concentré à l'évaporateur rotatif.

Les produits peu acides sont éliminés par extraction à l'acétate d'éthyle.

La phase aqueuse, après acidification avec HCl à 5 %, est également extraite à l'acétate d'éthyle. 200 mg d'un solide blanc sont obtenus après séchage et évaporation du solvant.

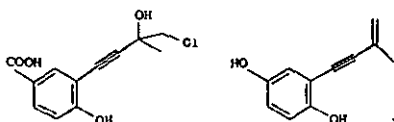
Une chromatographie sur silice (CH₂Cl₂ / AcOEt / AcOH: 70/30/1) nous donne 170 mg de l'acide 4 et environ 20 mg de la chlorhydrine 23.

Rendement: 170 mg (79 %). F = 112° C.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe): 2.03 (s, 3H, R-CH₃), 5.41 et 5.49 (s, 1 + 1H, R-C(CH₃)=CH₂), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H(5)), 8.01 (dd, J = 8.5 et 0.9 Hz, 1H, Ar-H(6)), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H, Ar-H(2)), 10.9 (bosse large, 1H échangeable, Ar-COOH), (Ar-OH non visible).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 202 (100, M+.), 185 (28, M+ -OH), 157 (16, M+ -COOH), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 15: 51, 115, 128, 175, 187, 201, 203.

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3470, 3412, 2925, 2853, 2544, 1684, 1612, 1580, 1497, 1441, 1420, 1318, 1278, 1221, 1170, 1119, 1101, 911, 840, 814, 770, 688, 642.



Modes opératoires:

5.2.2. ACIOE (+/-) HYOROXY-4 (CHLORO-4 HYOROXY-3 METHYL-3 BUTYNYL-1)-3 BENZOIQUE: (23)

Même mode opératoire que 5.2.1. mais en engageant 2 équivalents de chlorite de sodium par rapport au produit de départ (3).

Rendement: 95 %. F = 1640 C.

¹H-RMN (Me₂O) (Spectre en annexe) : 1.64 (s, 3H, R-CH₃), 3.74 (s, 2H, R-CH₂Cl), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-H(5)), 7.87 (dd, J = 1 et 8 Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.98 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar-H(2)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 254-256 (22-8, M+), 236-238 (77-26, M+ -H₂O), 205 (100, M+ -CH₂Cl), 145 (28, M+ -C₃H₆O₂Cl), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 20: 43, 163, 189, 206, 237.

Les spectres de masse des produits d'hydrolyse basique de cette chlorhydrine se trouvent également en annexe (p. 218). Ce sont probablement l'époxyde 24 et le glycol 8 (figure 16, chap. 4.2., p. 65).

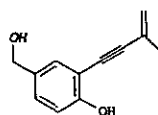
5.2.3. HYOROXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3 YNYL-1)-2

PHENOL: (Siccayne, 5)

186 mg (1 mmol.) d'eutypine (3) sont dissous dans 20 ml d'eau contenant 280 mg (5 mmol.) de KOH. A cette solution sont ajoutés, à T amb. et sous forte agitation, 5 ml d'une solution aqueuse d'H₂O₂ à 3 % (5 mmol.).

Après 18 heures de réaction, le mélange est extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par adjonction d'HCl à 5 % et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 0.2 %, et séchée sur MgSO₄.

Le produit, obtenu après filtration et évaporation du solvant, est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂).



Modes opératoires:

Rendement: 150 mg (86 %). F = 1150 C.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 2.00 (m, J = 0.5 Hz, 3H, R- CH₃), 4.91 (Bosse, 1H échangeable, Ar- OH), 5.35 et 5.45 (m, J = 0.5 Hz, 1 + 1H, R-C(CH₃) =CH₂), 5.49 (bosse, 1H échangeable, Ar- OH), 6.79 (m, J = 7 et 3 Hz, 3H, 3 Ar- H).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 174 (100, M+), 159 (30, M+ -CH₃), 173 (27, M+ -H), autres pics ayant des I rel. comprises entre 10 et 25: 39, 51, 63, 65, 77, 91, 103, 115, 127, 131, 134, 147 .

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3500-3100, 2920, 1617, 1451, 1377, 1234, 1209, 1190, 1159, 1108, 999, 927, 893, 867, 829, 816, 777.

5.2.4. ALCOOL HYDROXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3 YNYL-1)-3

BENZYLIQUE: (6)

A 186 mg (1 mmol.) d' eutypine (3) dissoute dans 25 ml de NaOH aqueux à 1 %, est ajoutée une solution de 50 mg (1.3 mmol.) de NaBH₄ dans 2 ml de NaOH aqueux à 10 %.

Après deux heures de réaction, le mélange est acidifié par adjonction d'HCl à 5 %, et extrait à l'écétate d'éthyle.

La phase organique est lavée avec une solution aqueuse diluée de NaHCO₃, séchée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂ / AcOEt).

Rendement: 179 mg (95 %).

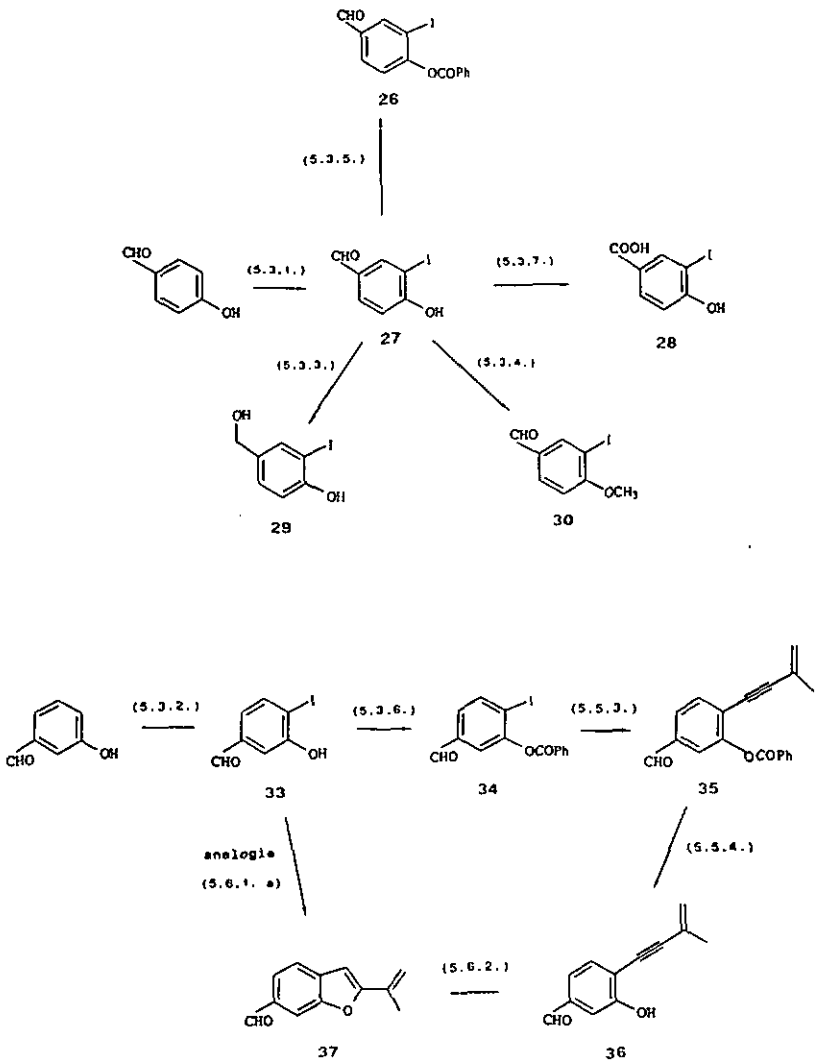
¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 2.01 (m, J = 0.5 Hz, 3H, R- CH₃), 4.58 (s, 2H, Ar- CH₂ -OH), 5.35 et 5.43 (m, J = 0.5 Hz, 1 + 1H, R-C(CH₃) =CH₂), 6.92 (d, J = 8 Hz, Ar- H(5)), 7.23 (dd, J = 1 et 9 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.34 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar- H(2)). Alcool et phénol non visibles).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 189 (100, M+), 171 (59, M+ -OH), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 15: 31, 51, 63, 65, 77, 91, 131, 159, 189 .

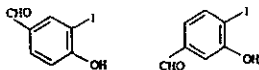
- Modes opératoires: -

IR (film liquide; NaCl) (Spectre en annexe) cm-1:
3600-3100, 2953, 2888, 2200, 1716, 1608, 1509, 1496, 1430,
1375, 1319, 1289, 1240, 1182, 1120, 1012, 987, 826, 815,
782, 633.

Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.3. :



Modos opératoires:



5.3. SYNTHESE DE DERIVES IODES:

5.3.1. IODO-3 HYDROXY-4 BENZALDEHYDE: (27)

Une solution de 40.6 g d'iode (0.16 mol.) et 50 g de KI (0.3 mol.) dans 500 ml d'eau, est additionnée goutte à goutte (durée de l'adjonction: environ 2 h 30), à T amb., à une solution de 24.4 g (0.2 mol.) de p-hydroxy-benzaldéhyde dans 200 ml de diméthylamine aqueuse à 30 %.

3 heures après la fin de l'adjonction, le mélange est refroidi à 0° C et acidifié (pH 2-3) avec HCl aqueux à 10 %.

Les produits organiques sont extraits à l'éther, lavés successivement avec NaHSO₃ aqueux à 1 %, et NaHCO₃ à 5 %.

Après séchage et évaporation du solvant, un solide jaune est récolté et purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂ ou toluène). La fraction la moins polaire (env. 2 g) contient le produit diiodé (positions 3 et 5), viennent ensuite successivement le monoiodé et le produit de départ.

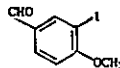
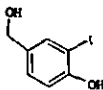
Rendement: 28.8 g (58 % per rap. à l'aldéhyde de départ).
F = 106° C.

¹H-RMN (CDCl₃): 5.90 (s, 1H échangeable, Ar-OH), 7.11 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H(5)), 7.83 (dd, J = 1 et 9 Hz, 1H, Ar-H(6)), 8.21 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar-H(2)), 9.80 (s, 1H, Ar-CHO).

SM (IE, +), m/z I(%): 248 (100, M+), 247 (95, M+ -H), 92 (32), 63 (30), 219 (18, M+ -CHO), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 20: 39, 53, 64, 65, 127.

5.3.2. HYDROXY-3 IODO-4 BENZALDEHYDE: (33) [40]

Synthèse réalisée selon le mode opératoire décrit au chap. 5.3.1., mais en partant de m-hydroxy-benzaldéhyde.



- Modes opératoires: -

Rendement: 56 %. F = 1300 C.

¹H-RMN (CDCl₃): 5.82 (s, 1H échangeable, Ar- OH), 7.19 (dd, J = 1.5 et 8 Hz, 1H, Ar- H(4)), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)), 9.93 (s, 1H, Ar- CHO).

¹H-RMN (acétone D₆) (Spectre en annexe) : 6.85 (dd, J = 2 et 8 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.06 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar- H(2)), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)), 9.31 (bosse, 1H échangeable, Ar- OH), 9.60 (S, 1H, Ar- CHO).

SM (IE, +), m/z I(%) : 248 (100, M⁺), 247 (75, M⁺ -H), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 25: 39, 53, 62, 63, 64, 65, 92, 219 .

5.3.3. ALCOOL IODO-3 HYDROXY-4 BENZYLIQUE: (29)

L'aldéhyde 27 (préparé au chap. 5.3.1.) est réduit par NaBH₄ selon le mode opératoire décrit au chap. 5.2.4.

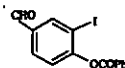
Rendement: 91 %. F = 1180 C.

¹H-RMN (acétone D₆): 4.53 (s, 2H, Ar- CH₂ -OH), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)), 7.21 (dd, J = 1 et 8 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.74 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar- H(2)), 9.02 (bosse, 1H échangeable, Ar- OH), (proton de l'alcool non visible).

SM (IE, +), m/z I(%) : 250 (100, M⁺), 94 (21), 123 (20, M⁺ -I), 233 (17, M⁺ -OH), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 15: 39, 51, 53, 95, 105, 249 .

5.3.4. IODO-3 METHOXY-4 BENZALDEHYDE: (30)

A 5 g (20 mmol.) de l'aldéhyde iodé 27 (préparé au



— Modes opératoires: —

chep. 5.3.1.) dissous dans 100 ml d'acétone sec, sont ajoutés 10 g (72 mmol.) de K_2CO_3 anhydre et 1.9 g (15 mmol.) de sulfate de diméthyle.

Après 3 heures de réaction à T amb., 100 ml d'eau sont ajoutés, et le tout est concentré à l'évaporateur rotatif.

Le produit non phénolique est extrait à l'éther. La phase organique est lavée successivement avec NaOH aqueux à 1 % et NaCl saturé.

L'huile obtenue après séchage et évaporation du solvant est purifiée par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2).

Rendement: 4.2 g (80 %). F = 103° C.

1H RMN ($CDCl_3$): 3.97 (s, 3H, Ar- OCH_3), 6.92 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar- H(5)), 7.85 (dd, J = 2 et 9 Hz, 1H, Ar- H(6)), 8.30 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar- H(2)), 9.82 (s, 1H, Ar- CHO).

SM (IE, +), m/z I(%): 262 (100, M+), 261 (74, M+ -H), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 15: 63, 76, 77, 119, 263.

5.3.5. IODO-3 BENZOYLOXY-4 BENZALOEHYDE: (26)

A un mélange de 6 g (24 mmol.) de l'iodo-phénol 27 et 3.7 g (37 mmol.) de triéthylamine dans 200 ml d'éther sec, est ajoutée goutte à goutte, à T amb. et sous agitation, une solution étherée contenant 3.7 g (26.5 mmol.) de chlorure de benzoyle.

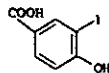
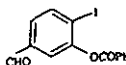
Après 30 min. de réaction, le chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par filtration, et la solution est lavée successivement avec 100 ml d'HCl aqueux à 0.5 % et 2 x 100 ml de $NaHCO_3$ aqueux à 2 %.

L'ester 26, qui se présente sous la forme d'un solide blanc, est obtenu après séchage et évaporation du solvant. Le produit est purifié par recristallisation dans un mélange de CH_2Cl_2 et de ligroïne.

Rendement: 7.3 g (83 %). F = 96° C.

1H -RMN ($CDCl_3$): 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)), 7.6-7.8 (m, 3H, R- C_6H_5 , Ar- H (3',4',5')), 7.95 (dd, J = 1 et 8 Hz, 1H, Ar- H(6)), 8.28 (dd, J = 0.5 et 7 Hz, 2H, R- C_6H_5 , Ar- H (2',6')), 8.41 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar- H(2)), 9.97 (s, 1H, Ar- CHO).

— Modes opératoires: —



SM (IE, +), m/z I(%) : 352 (0.7, M+.), 105 (100, C₆H₅CO+.), 77 (40, C₆H₅+.), ions de masse inférieure à 107 et ayant une I rel. d'env. 10: 51, 63, 92, ions de masse supérieure à 107 et ayant une I rel. comprise entre 0.3 et 0.5: 139, 191, 219, 225, 247.

5.3.6. IDO-4 BENZOYLOXY-3 BENZALDEHYDE: (34)

Synthèse réalisée à partir du composé 33 (préparé au chap. 5.3.2.), en appliquant le mode opératoire décrit au chap. 5.3.5.

Rendement: 85 %. F = 920 C.

¹H-RMN (CDCl₃): 7.53 (dd, J = 2 et 8 Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.5-7.7 (m, 3H, R-C₆H₅, Ar-H(3',4',5')), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar-H(2)), 8.10 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-H(5)), 8.29 (dd, J = 1 et 7 Hz, 2H, R-C₆H₅, Ar-H(2' et 6')), 9.99 (s, 1H, Ar-CHO).

SM (IE, +), m/z I(%) : 352 (3, M+.), 105 (100, C₆H₅CO+.), 77 (44, C₆H₅+.), autres ions de masse inférieure à 107 et ayant des I rel. comprises entre 3 et 10: 50, 51, 63, 64, 92, 106, ions de masse supérieure à 107 et ayant une I rel. comprise entre 0.5 et 1: 119, 139, 191, 225, 247, 353.

5.3.7. ACIDE IODO-3 HYDROXY-4 BENZOIQUE: (28)

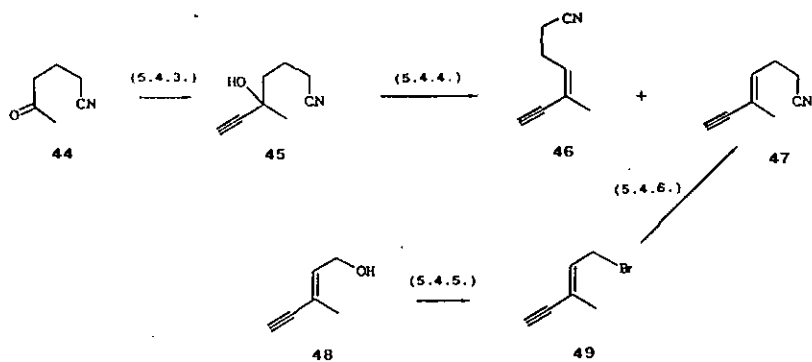
L'iodo-aldéhyde 27 préparé au chap. 5.3.1. est oxydé par le chlorite de sodium en présence d'acide sulfémique (capteur de chlore) selon le mode opératoire décrit au chap. 5.2.1.

Rendement: 64 %. F = 1720 C.

- Modes opératoires: -

^1H -RMN (COCl_2): 7.04 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, Ar- H(5)), 8.01 (dd, $J = 2$ et 8 Hz , 1H, Ar- H(6)), 8.45 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, Ar- H(2)), 6.0-8.0 (bosse, 2H échangeables, Ar- OH et Ar- COOH).

SM (IE, +), m/z I(%) : 264 (100, M^+), 247 (50, $\text{M}^+ -\text{OH}$), autres ions ayant des I rel. comprises entre 8 et 25: 35, 43, 45, 49, 53, 63, 219 (4, $\text{M}^+ -\text{COOH}$).

Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.4. :



Modes opératoires:

5.4. SYNTHÈSE D'ALCYNES ET D'ACÉTYLURES DE CUIVRE:

5.4.1. METHYL-3 BUTENE-3 YNE-1: (40)

Dans un Claisen de 100 ml muni d'une colonne Vigreux, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant efficace, sont versés 20 g (0.24 mol.) d'hydroxy-3 méthyl-3 butyne-1 (39) (Fluka).

Un mélange de 50 g (0.49 mol.) d'anhydride acétique et d'environ 2 g d'acide sulfurique concentré, est ajouté goutte à goutte. Après l'adjonction de quelques millilitres de réactif, le produit de déshydratation commence à distiller sous l'effet de la chaleur libérée par la réaction. Un bain d'huile chauffé à 50-80° C est placé sous le Claisen pour entretenir la distillation.

A la fin de l'adjonction, la température du bain est montée à 100° C et maintenue jusqu'à ce que tout le produit soit collecté.

L'hydrocarbure 40 est purifié par une seconde distillation (Eb. (760 mmHg) = 32-33° C).

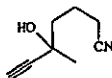
Rendement: 11.4 g (72 %), $n_D^{20} = 1.411$ (litt. [58] : 1.4099).

$^1\text{H-RMN}$ (COCl_2): 1.94 (m, $J = 0.5$ Hz, 3H, R- CH_3), 2.90 (s, 1H, H- $\text{C}\equiv\text{C-R}$), 5.34 et 5.44 (m, $J = 0.5$ Hz, 1 + 1H, R = CH_2).

SM (IE, +), m/z I(%): 66 (100, M+.), 65 (50, M+ -H), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 20: 39, 40, 50, 51, 63.

5.4.2. TETRAHYDOPYRANYLOXY-3 BUTYNE-1: (42)

A 850 mg (12.1 mmol.) de (+/-) hydroxy-3 butyne-1 (41) (Aldrich), dissous dans 20 ml de CH_2Cl_2 sec, sont additionnés 50 mg de TsOH et, goutte à goutte, 2.3 g (27 mmol.) de dihydropyrene.



- Modas opératoires: -

Après 45 minutes de réaction, 200 mg de NaHCO_3 et 10 ml d'eau sont ajoutés au mélange. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO_4 et évaporée.

Le résidu huileux obtenu est purifié dans un distillateur à boules (Eb. = env. 170°C).

Rendement: 1.8 g (96 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): (Mélange de diastéréoisomères) 1.48 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, R- CH_3), 1.5-1.9 (m, 4H, R- OTHP), 2.38 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H - $\text{C}\equiv\text{C}$ -R), 3.54 et 3.83 (m, 2 + 2H, R- OTHP), 4.54 (dq, $J = 2.5$ et 7 Hz , 1H, R-C H (CH_3) OTHP), 4.94 (m, 1H, R- OTHP).

SM (IE, +), m/z I(%): 153 (3, M+ -H), 85 (100, THP^+), 56 (95), 53 (90), 95 (70), 101 (48, OTHP^+), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 25: 43, 51, 53, 54, 57, 67.

SM (IC, NH_3 , +): 172 (3, (M+ NH_4) $^+$), 102 (100, ($\text{OTHP} + \text{H}$) $^+$), 85 (20, THP^+).

5.4.3. CYANO-1 HYDROXY-4 METHYL-4 HEXYNE-5: (45)

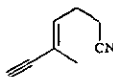
A 6.9 g (0.28 mmol.) de tournures de magnésium, suspendues dans 800 ml de THF sec, sont additionnés, en 30 min., 31 g (0.28 mmol.) de bromure d'éthyle. Le mélange est légèrement chauffé pour amorcer la formation de l'organomagnésien.

30 min. après la fin de l'adjonction du bromure d'éthyle, de l'acétylène gazeux sec et dépourvu d'acétone est mis à barboter dans le milieu réactionnel. Un précipité commence alors à se former. Lorsque le mélange devient pâteux, il est rendu plus fluide en élevant sa température (40 - 50°C) à l'aide d'un bain d'huile.

Après environ 4 heures, le barbotage d'acétylène est stoppé, et 30 g (0.27 mol.) de cyano-1 pentanone-4 (44) (Aldrich) sont additionnés. Le tout est chauffé à reflux 15 heures.

Après refroidissement, le mélange est hydrolysé par adjonction de 10 g de NH_4Cl et de 100 ml d'eau.

Le résidu huileux, obtenu après séchage et évaporation de la phase organique, est purifié par distillation: Eb. = 98°C à 0.8 mmHg.



Modas opératoires:

Rendement: 19.4 g (49 %). $n_D^{20} = 1.4492$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.54 (s, 3H, R- CH_3), 1.63 (bosse, 1H échangeable, R- OH), 1.75-2.00 (m, 4H, R- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CN}$), 2.45 (t, $J = 7$ Hz, 2H, R- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2.48 (s, 1H, H- $\text{C}\equiv\text{C-R}$).

SM (IE, +), m/z I(%): 69 (100, $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$), 43 (42, CH_2CO^+), 122 (7, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 136 (1, $\text{M}^+ - \text{H}$), autres ions ayant des I rel. comprises entre 6 et 15: 39, 41, 53, 54, 55, 68, 77, 81 96.

SM (IC, NH_3 , +), m/z I(%): 137 (100, M^+), 154 (2, $(\text{M} + \text{NH}_3)^+$).

5.4.4. CYANO-1 METHYL-4 HEXENE-3 YNE-5: (46, 47)

a) Mélange cis-trans:

A 2.05 g (15 mmol.) de l'alcool 45 (synthétisé au chap. 5.4.3.) dissous dans 20 ml de pyridine sèche, sont ajoutés, goutte à goutte, 3.1 g (20 mmol.) de POCl_3 .

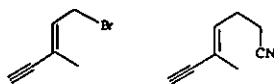
Après deux heures de réaction à T amb., 50 g de glace et HCl aqueux à 5 % sont ajoutés au mélange jusqu'à atteindre un pH neutre.

L'huile brunâtre obtenue après extraction à l'éther, séchée et évaporation, est purifiée dans un distillateur à boules (Eb. = env. 1400 C à 10 mmHg).

Rendement: 1.3 g (73 %). $n_D^{20} = 1.486$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) (Mélange contenant l'isomère cis (46) en majorité): 1.90 (s, 3H, R- CH_3), 2.35 et 2.59 (m, 2 + 2H, R- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CN}$), 3.18 (s, 1H, H- $\text{C}\equiv\text{C-R}$), 5.79 (t, $J = 8$ Hz, 1H, R- $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-R}'$).

SM (IE, +), m/z I(%): 119 (20, M^+), 77 (100, C_6H_5^+), 79 (88, C_6H_7^+), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 30: 39, 50, 51, 53, 63.



5.4.5. TRANS 8-BROMO-5 METHYL-3 PENTENE-3 YNE-1: (49)

A 14 g (53 mmol.) de triphénylphosphine suspendue dans 50 ml d'acétonitrile sec refroidi à 100 C, sont ajoutés par petites portions, 10 g (56 mmol.) de N-bromosuccinimide.

Après une heure de réaction, 5 g (52 mmol.) de trans hydroxy-5 méthyl-3 pentène-3 yne-1 (48) (Fluka) sont ajoutés, et le tout est agité vigoureusement pendant 1 heure.

Le mélange brut est distillé sous vide dans un Claisen sans colonne. La première fraction (éb. = 35-50° C à 10 mmHg) est purifiée par distillation dans un Claisen muni d'une colonne Vigreux: Eb. = 66° C à 25 mmHg.

Rendement: 3.65 g (44 %).

¹H-RMN (CDCl₃): 1.89 (d, J = 0.5 Hz, 3H, R- CH₃), 2.95 (s, 1H, H -C≡C-R), 4.00 (d, J = 9 Hz, 2H, R- CH₂ -8r), 6.17 (dt, J = 0.5 et = 9 Hz, 1H, R-C(CH₃) =CH -CH₂8r).

SM (IE, +), m/z I(%): 158-160 (18 et 20, M+.), 79 (100, M+ -8r), 77 (58, C₆H₅+.), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 30: 50, 51, 53, 78.

5.4.6. TRANS CYANO-1 METHYL-4 HEXENE-3 YNE-5: (47)

b)

A 1.4 g (34 mmol.) d'acétonitrile dilué dans 30 ml de THF sec à -75° C, sont ajoutés 21 ml de n-BuLi (1.6 M dans l'hexane: 33.6 mmol.).

Après une heure de réaction, cette solution est transférée par canule à 5.0 g (31.4 mmol.) du bromure 49 (synthétisé au chap. 5.4.5.) dilué dans 30 ml de THF à -70° C. Le bain réfrigérant est enlevé et la réaction est prolongée 2 heures supplémentaires.

Le mélange est alors hydrolysé avec une solution aqueuse d'HCl à 0.2 M jusqu'à atteindre un pH d'environ 5.

Après concentration à l'évaporateur rotatif, le produit est extrait à l'éther et purifié par distillation.

Rendement: 2.54 g (68 %).

Modos opératoiras:

¹H-RMN (CDCl₃): (Trans) 1.84 (s, 3H, R-CH₃), 2.43 (m, 4H, R-CH₂CH₂-CN), 2.84 (s, 1H, H-C≡C-R), 5.90 (t, J = 7 Hz, 1H, R-C(CH₃)=CH-R').

5.4.7. SYNTHESE GENERALE DES ACETYLURES DE CUIVRE (I):

[42 a]

8 g (42 mmol.) d'iodure de cuivre (CuI) sont dissous, à l'abri de l'oxygène, dans 100 à 150 ml d'ammoniaque à 25 %.

Ou chlorhydrate d'hydroxylemine (env. 200 mg) est ajouté à la solution jusqu'à ce que sa couleur devienne bleu clair.

L'alcyna (15 à 30 mmol.) dissous dans 10 ml d'éthanol est ajouté une fois à la solution de cuivre (I). Le mélange est vigoureusement agité pendant 5 à 15 minutes puis versé une fois dans 600 ml d'eau (dégazée sous vide). Un fin précipité jaune se forme généralement tout de suite.

Après 10 à 30 min., temps nécessaire au précipité pour s'agréger en masse plus compacte, le complexe est filtré (ou décanté par centrifugation), lavé à l'eau puis à l'alcool.

Le produit est d'abord séché sous courant d'air, puis dans un dessiccateur contenant du silicagel.

Rendement: de 10 à 60 %.

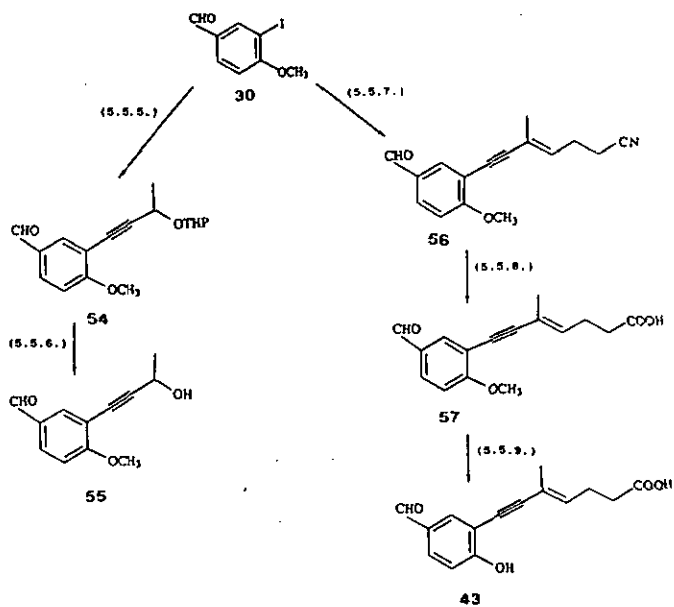
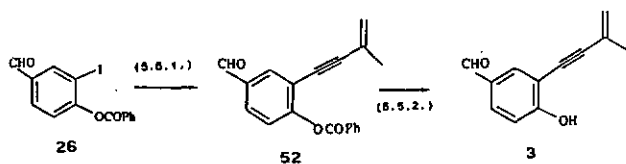
Les acétylures de cuivre utilisés figurent dans le tableau 2 (chap. 4.4 p. 79).

Bandes IR du complexe de cuivre (I) du trans cyano-1 méthyl-4 hexène-3 yne-5 (47) :

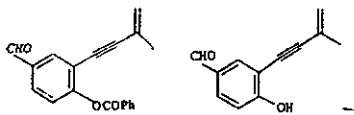
(Le spectre se trouva au figure 32 (chap. 4.4 p. 84)).

IR (KBr) cm⁻¹: 3300-3600, 3253, 2915, 2242, 1616, 1418, 1375, 1311, 1209, 1154, 1087, 1006, 851, 739, 580, 523.

Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.5. :



Modes opératoires:



5.5. SYNTHESE DE PHENYLAGETHYLENES PAR COUPLAGE

D'ACETYLURES DE CUIVRE (I):

5.5.1. BENZOYLOXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3 YNYL-1)-3

BENZALDEHYDE: (Benzoate d'eutypine, 52)

A 50 ml de OMF sec dégazé sous vide, sont ajoutés 2.0 g (5.7 mmol.) de l'ester iodé 26 (préparé au chap. 5.3.5.) et 1.45 g (11.4 mmol.) du complexe $\text{Cu}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$.

Le tout est chauffé pendant 3 heures à 110-120° C, sous atmosphère inerte et sous bonne agitation.

Environ 40 ml du solvant sont alors distillés sous vide modéré, et le résidu pâteux obtenu est mis en suspension dans 200 ml d'acétate d'éthyle.

Après élimination des sels de cuivre par filtration, cette solution est lavée avec 2 x 50 ml de NaCl aqueux saturé. Un résidu huileux brun est obtenu après séchage et évaporation du solvant.

Le produit brut est utilisé tel quel dans l'étape suivante (saponification). Il peut également être purifié par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2 / hexane).

Rendement: 640 mg (39 %).

SM (IE, +), m/z I(%): 290 (5, M+.), 105 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$.), 77 (40, C_6H_5^+ .), autres ions ayant des I rel. comprises entre 2 et 7: 51 (6), 106 (7), 127 (2), 128 (3).

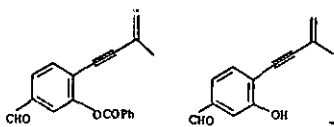
5.5.2. HYDHOXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3 YNYL-1)-3

BENZALDEHYDE: (Eutypine, 3)

b)

A 40 ml d'une solution éthanolique contenant 600 mg de l'ester 52 (préparé au chap. 5.5.1.), sont ajoutés 20 ml

Modos opératoires:



de NaOH aqueux à 3 %.

Après 2 heures de réaction, le mélange est dilué avec 50 ml d'eau, concentré à l'évaporateur rotatif et extrait à l'éther.

La phase aqueuse est légèrement acidifiée par adjonction d'HCl aqueux à 5 %, et extraite à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 2 %, séchée et évaporée.

Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂).

Rendement: 120 mg (62 %).

5.5.3. BENZOYLOXY-3 (METHYL-3 BUTENE-3 NYL-1)-4

BENZALDEHYDE: (Benzoate d'isoeutypine, 35)

Synthèse réalisée selon le mode opératoire 5.5.1., mais en partant de l'iode 34 (préparé au chap. 5.3.6.).

Rendement: 40 %.

SM (IE, +), m/z I(%): 290 (9, M+.), 105 (100, C₆H₅CO+.), 77 (50, C₆H₅+.), autres ions ayant des I rel. comprises entre 2 et 5: 41, 51, 89, 106.

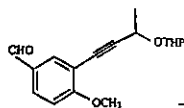
5.5.4. HYDROXY-5 (METHYL-3 BUTENE-3 NYL-1)-3

BENZALDEHYDE: (Isoeutypine, 36)

L'ester obtenu au chap. 5.5.3. est saponifié et purifié selon le mode opératoire décrit au chap. 5.5.2.

Rendement: 65 %.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe): 1.97 (m, J = 0.5 Hz, 3H, R-CH₃), 5.41 et 5.49 (m, J = 0.5 Hz,



Modes opératoires:

1 + 1H, R-C(CH₃)=CH₂), 6.01 (bosse, 1H échangeable, Ar-OH), 7.41 (dd, J = 1.5 et 8 Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H(2)), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-H(5)), 9.95 (s, 1H, Ar-CHO).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 186 (80, M+), 185 (100, M+ -H), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 25: 39, 51, 63, 77, 89, 127, 128, 157 .

5.5.5. METHOXY-4 (TETRAHYDROPIRANYLOXY-3 BUTYNYL-1)-3

BENZALDEHYDE: (54)

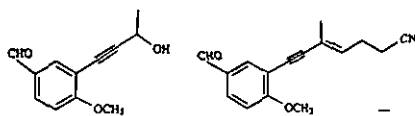
L'iodo-aldéhyde 30 (préparé au chap. 5.3.4.) en solution dans le DMF (sec et dégezé) est chauffé à 120-130° C, pendant 50 h, en présence du complexe de cuivre de l'acétylène 42 (synthétisé au chap. 5.4.2.).

Le produit est isolé et purifié selon le mode opératoire 5.5.1.

Rendement: 55 %.

¹H-RMN (CDCl₃) (Mélange de diastéréoisomères) 1.60 (d, J = 7 Hz, 3H, R-CH(CH₃)OTHP), 1.65-2.00 (m, 4H, R-OTHP), 3.55 et 3.84 (m, 2 + 2H, R-OTHP), 3.68 (s, 3H, Ar-Ome), 4.80 (q, J = 7 Hz, 1H, R-CH(CH₃)OTHP), 5.03 (m, 1H, R-OTHP), 6.94 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H(5)), 7.79 (dd, J = 1 et 9 Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.89 (d, J = 1 Hz, Ar-H(2)), 9.80 (s, 1H, Ar-CHO).

SM (IE, +), m/z I(%) : 288 (10, M+), 187 (100, M+ -OTHP), 85 (93, THP+), 159 (78, M+ -C₂H₄OTHP), 173 (73, M+ -CH₂OTHP), autres ions ayant des I rel. comprises entre 25 et 60: 91, 115, 131, 143, 145, 188 .



Modes opératoires:

5.5.6. (+/-) METHOXY-4 (HYDROXY-3 BUTYNYL-1)-3

BENZALDEHYDE: (55)

A 200 mg (0.7 mmol.) du composé 54 (synthétisé au chap. 5.5.5.), dissous dans un mélange de 20 ml de dioxane et 5 ml d'eau, sont ajoutés 200 mg (1.16 mmol.) d'acide p-toluéna sulfonique (TsOH).

Après 3 heures de réaction à T amb., 500 mg de NaHCO₃ sont ajoutés, et le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif.

Le produit est extrait à l'éther et purifié par chromatographie sur silice (toluène).

Rendement: 130 mg (91 %). F = 53° C.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 1.57 (d, J = 7 Hz, 3H, R-CH(CH₃)OH), 2.86 (bosse, 1H échangeable, R-CH(CH₃)OH), 3.92 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4.79 (q, J = 7 Hz, 1H, R-CH(CH₃)OH), 6.94 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H(5)), 7.79 (dd, J = 0.5 et 9 Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.86 (d, J = 0.5 Hz, 1H, Ar-H(2)), 9.78 (s, 1H, Ar-CHO).

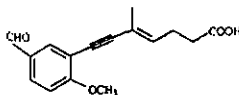
SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 204 (100, M+), 187 (95, M+ -OH), 43 (80, M+ -CH₂COH), 173 (72, M+ -CH₂OH), 189 (70, M+ -CH₃), autres ions ayant des I rel. comprises entre 20 et 30: 39, 51, 63, 77, 105, 205.

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3500-3300, 2989, 2935, 2832, 2750, 1685, 1665, 1591, 1497, 1448, 1392, 1327, 1272, 1174, 1144, 1103, 1036, 1020, 978, 913, 902, 820, 695, 644, 575.

5.5.7. METHOXY-4 (CYANO-6 METHYL-3 HEXENE-3 YNYL-1)-3

BENZALDEHYDE: (56)

L'iodo-3 méthoxy-4 benzaldéhyde (30, chap. 5.3.4.), est couplé avec le complexe de cuivre de l'acétylène 46 ou 47 (préparés au chap. 5.4.4. ou 5.4.6.), selon le mode



Modes opératoires:

opératoire 5.5.5.: (dans le DMF à 115-120° C pendant 72 h).

Le produit est purifié par chromatographie sur silice (toluène / éther / AcOH).

Rendement: 46 %.

¹H-RMN (CDCl₃): (Trans) 1.95 (d, J = 0.5 Hz, 3H, R- CH₃), 2.47 (m, 4H, R- CH₂CH₂-COH), 3.97 (s, 3H, Ar- OCH₃), 5.97 (dt, J = 0.5 et 7 Hz, 1H, R-C(CH₃)=CH -R'), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)), 7.83 (dd, J = 2 et 7 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.92 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar- H(2)), 9.87 (s, 1H, Ar- CHO).

SM (IE, +), m/z I(%): 253 (100, M+.), 115 (51), 198 (48, M+ -C₂H₅CN), 213 (40, M+ -CH₂CN), autres ions ayant des I rel. comprises entre 25 et 40: 63, 77, 91, 128, 141, 152, 169.

5.5.8. METHOXY-4 (CARBOXY-6 METHYL-3 HEXENE-3 YNYL-1)-3

BENZALDEHYDE: (57)

1.65 g (6.5 mmol.) du nitrile 56 (synthétisé au chap. 5.5.7.) en solution dans un mélange de 80 ml de dioxane et 50 ml de KOH aqueux à 2 M, sont chauffés à reflux 3 heures.

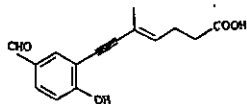
Après acidification (jusqu'à pH 3) par adjonction d'HCl aqueux à 5 %, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif et extrait à l'acétate d'éthyle.

Le produit brut, obtenu après séchage et évaporation du solvant, est purifié par chromatographie sur silice (toluène / éther / AcOH).

Rendement: 68 %.

¹H-RMN (CDCl₃): (Trans) 1.94 (s, 3H, R- CH₃), 2.48 et 2.50 (m, 2 + 2H, R- CH₂CH₂-COOH), 3.97 (s, 3H, Ar- OCH₃), 5.98 (bosse, 1H, R-C(CH₃)=CH -R'), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)), 7.81 (dd, J = 2 et 8 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.92 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar- H(2)), 9.85 (s, 1H, Ar- CHO), 12-13 (bosse, 1H échangeable, R- COOH).

¹H-RMN (CDCl₃): (Cis) 1.96 (d, J = 0.5 Hz), 2.52 et 2.68 (m, J = 7 Hz), 3.97 (s), 5.81 (dt, J = 0.5 et 7 Hz), 7.00 (d, J = 8 Hz), 7.82 (dd, J = 2 et 8 Hz), 7.94 (d, J = 2 Hz), 9.87 (s).



Modos opératoires:

5.5.9. HYDROXY-4 (CARBOXY-6 METHYL-3 HEXENE-3 YNYL-1)-3

BENZALDEHYDE : (Pseudo-eutypine, 43)

Le méthoxy-benzaldéhyde 57 (synthétisé eu chap. 5.5.8.) est déméthylé par le 88r3 selon le mode opératoire décrit eu chap. 5.1.14.

Le produit ost purifié par chromatographie sur silice (toluène / éther / AcOH).

Rendement: 28 %.

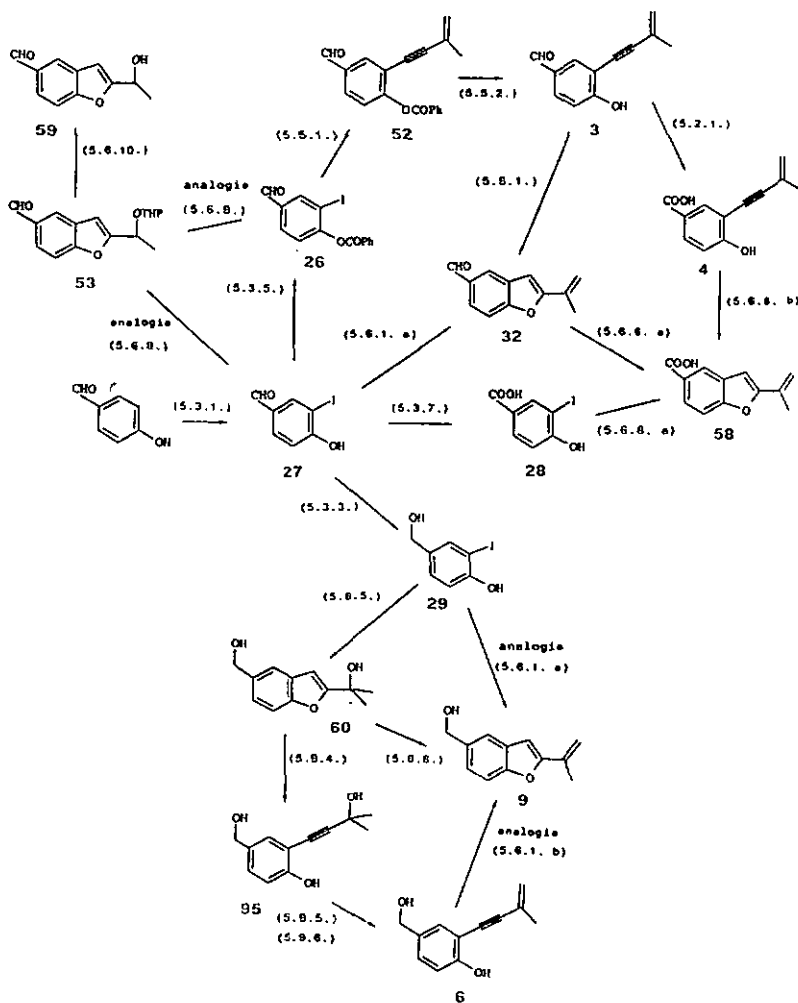
¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : (Trans) 1.94 (s, 3H, R- CH₃), 2.51 et 2.52 (m, 2 + 2H, R- CH₂CH₂ -COOH), 6.01 ("bosse", 1H, R-C(CH₃)=CH -R'), 6.8 (bosso, 2H échangeables, Ar- OH et R- COOH), 7.07 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)), 7.78 (dd, J = 2 et 8 Hz, 1H, Ar- H(6)), 7.87 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar- H(2)), 9.83 (s, 1H, Ar- CHO).

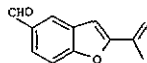
¹H-RMN (CDCl₃) : (Cis) 1.96 (s), 2.52 et 2.65 (m, J = 7 Hz), 5.81 (t, J = 7 Hz), 7.08 (d, J = 8 Hz), 7.78 (dd, J = 2 et 8 Hz), 7.89 (d, J = 2 Hz), 9.85 (s).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 258 (100, M+.), 199 (42, M+ -CH₂COOH), 128 (36), 115 (25), autres ions eyant des I rel. comprises entre 10 et 15: 141, 143, 152, 159, 171, 197, 211, 243, 259.

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3500-3200, 2926, 2855, 1695, 1591, 1498, 1446, 1420, 1378, 1295, 1217, 1158, 1115, 1034, 901, 829, 773.

Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.6. :





Modes opératoires:

5.6. SYNTHESE DE BENZOFURANES:

5.6.1. ISOPROPENYL-2 FORMYL-5 BENZOFURANE: (32)

a)

L'iodo-3 hydroxy-4 benzaldéhyde (27 , chap. 5.3.1.) est couplé avec le complexe de cuivre (I) du méthyl-3 butène-3 yne-1 (40 , chap. 5.4.1.), par chauffage dans la pyridine à 80-100° C pendant 5 heures.

Le résidu obtenu après évaporation du solvant est dissous dans un mélange d'acétate d'éthyle (ou d'éther) et d'ammoniaque à 10 %.

Le phase organique est lavée successivement avec des solutions aqueuses d'HCl 1 %, de NaOH 1 % et de NaCl saturé.

Le produit brut, obtenu après séchage et évaporation du solvant, est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂ / hexane).

Rendement: 79 %. F = 56° C.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 2.14 (s, 3H, R- CH₃), 5.26 (s, 1H, R-C(CH₃) =CH₂ , "le plus proche du méthyle"), 5.85 (s, 1H, R-C(CH₃) =CH₂ , "le plus proche de l'oxygène benzofuranique"), 6.73 (s, 1H, Bf- H(3)), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1H, Bf- H(7)), 7.84 (dd, J = 2 et 8 Hz, 1H, Bf- H(6)), 8.07 (d, J = 2 Hz, 1H, Bf- H(4)), 10.05 (s, 1H, Bf- CHO).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 186 (100, M+), 185 (87, M+ -H), 157 (47, M+ -CHO), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 25: 51, 63, 77, 89, 115, 127, 128, 187 .

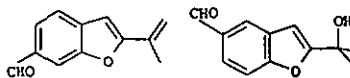
IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3121, 3091, 2971, 2925, 2858, 2761, 1774, 1697, 1684, 1606, 1585, 1558, 1445, 1384, 1352, 1337, 1298, 1269, 1199, 1129, 1115, 1078, 955, 886, 826, 807, 791.

b)

Environ 10 mg (0.05 mmol.) d'eutypine (3 , chap. 5.1.14. ou 5.5.2.) sont chauffés à reflux dans 2 ml de pyridine en présence de 5 mg (0.035 mmol.) d'oxyde de cuivre (I) (Cu₂O).

L'isopropényl-2 formyl-5 benzofurane est obtenu avec un

Modes opératoires:



rendement quasi quantitatif après 2 h de réaction, et selon une procédure de purification identique à ci-dessus.

5.6.2. ISOPROPENYL-2 FORMYL-6 BENZOFURANE: (37)

10 mg d'hydroxy-3 (méthyl-3 buténa-3 ynyl-1)-4 benzaldéhyde (36, chap. 5.5.4.) sont chauffés dans la pyridine en présence de Cu_2O . Le produit est purifié selon le mode opératoire décrit au chap. 5.6.1. a.

Rendement: 81 %. F = 600 C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (Spectre en annexe): 2.16 (s, 3H, R- CH_3), 5.32 (s, 1H, R- $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 5.92 (s, 1H, R- $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 6.72 (s, 1H, Bf- H(3)), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1H, Bf- H(4)), 7.76 (dd, J = 1 et 8 Hz, 1H, Bf- H(5)), 7.95 (d, J = 1 Hz, 1H, Bf- H(7)), 10.06 (s, 1H, Bf- CHO).

SM (IE, +) (Spectra en annexe), m/z I(%): 186 (80, M+), 185 (100, M+ - H), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 25: 39, 51, 63, 77, 89, 127, 128, 157.

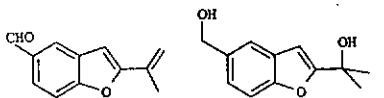
5.6.3. (HYDROXY-2 ISOPROPYL)-2 FORMYL-5 BENZOFURANE: (92)

L'iode-3 hydroxy-4 benzaldéhyde (27, chap. 5.3.1.) est chauffé dans la pyridine à 80-900 C, pendant 10 heures, en présence d'un excès d'hydroxy-3 méthyl-3 butyne-1 (39) et d'oxyde de cuivre (I) (Cu_2O).

Le produit brut est obtenu selon la procédure d'extraction décrite au chap. 5.6.1. a. Il est purifié par chromatographie sur silice (toluène / éther / AcOH).

Rendement: 85 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.74 (s, 6H, R-COH $(\text{CH}_3)_2$), 2.56



Modes opératoires:

(bosse, 1H échangeable, R-C OH (CH₃)₂), 6.67 (s, 1H, Bf- H(3)), 7.53 (d, J = 9 Hz, 1H, Bf- H(7)), 7.81 (dd, J = 2 et 9 Hz, 1H, Bf- H(6)), 8.03 (d, J = 2 Hz, 1H, Bf- H(4)), 10.01 (s, 1H, Bf- CHO).

SM (IE, +), m/z I(%) : 204 (27, M+), 189 (100, M+ -CH₃), 43 (45, CH₃CO+), autres ions ayant des I rel. comprises entre 5 et 12: 62, 63, 77, 89, 91, 94, 161, 187, 190 .

5.6.4. ISOPROPENYL-2 FORMYL-5 BENZOFURANE: (32)

c)

L'alcool 92 (préparé au chap. 5.6.3.) est chauffé 2 heures dans le toluène à reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide p-toluène sulfonique.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est levé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 2 %, séché et évaporé.

Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂ / hexane).

Rendement: 85 %.

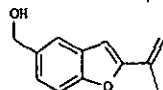
5.6.5. (HYDROXY-2 ISOPROPYL)-2 HYDROXYMETHYL-5 BENZOFURANE: (60)

a)

Selon le mode opératoire décrit au chap. 5.6.3., l'alcool iodo-3 hydroxy-4 benzylique (29 , chap. 5.3.3.) est couplé avec l'hydroxy-3 méthyl-3 butyne-1 (39) .

Rendement: 82 %. F = 83° C.

1H-RMN (CDCl₃): 1.68 (s, 6H, R-COH (CH₃)₂), 2.0 (bosse, 2H échangeables, 2 R- OH), 4.72 (s, 2H, Ar- CH₂ OH), 6.57 (s, 1H, Bf- H(3)), 7.27 (dd, J = 1 et



- Modos opératoires: -

8 Hz, 1H, Bf- H(6)), 7.43 (d, J = 8 Hz, 1H, Bf- H(7)), 7.53 (d, J = 1 Hz, 1H, Bf- H(4)).

SM (IE, +), m/z I(%) : 206 (25, M+), 43 (100, CH₃CO+), 191 (43, M+ -CH₃), autres ions ayant des I rel. comprises entre 12 et 40: 31, 39, 41, 42, 51, 91, 131 .

IR (Film; NaCl) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3600-3100, 2981, 2933, 2873, 1877, 1711, 1666, 1593, 1445, 1386, 1263, 1175, 1132, 1088, 1015, 960, 937, 884, 856, 807, 772, 748, 695.

5.6.6. ISOPROPENYL-2 HYOROXYMETHYL-5 BENZOFURANE: (9)

a)

L'alcool 60 (synthétisé au chap. 5.6.5.) est déshydraté dans le toluène à reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide p-toluène sulfonique, selon le mode opératoire décrit au chap. 5.6.4.

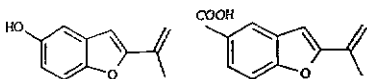
Le produit est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂ / AcOH).

Rendement: 87 %. F = 79° C.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 1.82 (bosse, 1H échangeable, R- OH), 2.13 (s, 3H, R- CH₃), 4.74 (s, 2H, R- CH₂ -OH), 5.18 (d, J = 0.5 Hz, 1H, R= CH₂ "le plus proche du méthyl"), 5.79 (s, 1H, R= CH₂ "le plus proche de l'oxygène benzofuranique"), 6.61 (s, 1H, Bf- H(3)), 7.26 (dd, J = 1.7 et 8 Hz, 1H, Bf- H(6)), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H, Bf- H(7)), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Bf- H(4)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 188 (100, M+), 171 (30, M+ -OH), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 20: 51, 77, 91, 115, 128, 131, 159, 187, 189 .

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3500-3200, 3123, 3096, 2972, 2921, 2869, 1681, 1631, 1556, 1466, 1446, 1378, 1343, 1302, 1267, 1194, 1134, 1122, 1101, 1033, 1018, 954, 911, 885, 810, 775, 734, 656.



Modes opératoires:

b)

L'alcool iodo-3 hydroxy-4 benzylique (29 , chap. 5.3.3.) est couplé avec le complexe de cuivre (I) du méthyl-3 butène-3 yne-1 (40) , selon le mode opératoire décrit au chap. 5.6.1. a.

5.6.7. ISOPROPENYL-2 HYDROXY-5 BENZOFURANE: (10)

Selon le mode opératoire décrit au chap. 5.6.1. b., de l'hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 phénol (5 , chap. 5.2.3.), est cyclisé par chauffage dans la pyridine en présence d'oxyde de cuivre (I).

Le produit est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂).

Rendement: 89 %. F = 99° C.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 2.09 (s, 3H, R- CH₃), 5.04 (bosse, 1H échangeable, Bf- OH), 5.16 et 5.76 (s, 1 + 1H, R= CH₂), 6.52 (s, 1H, Bf- H(3)), 6.77 (dd, J = 2.5 et 9 Hz, 1H, Bf- H(6)), 6.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Bf- H(4)), 7.28 (d, J = 9 HZ, 1H, Bf- H(7)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 174 (100, M+.), autres ions ayant des I rel. comprises entre 5 et 15: 31, 51, 115, 131, 159, 173, 175.

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3600-3200, 3124, 3101, 2976, 2925, 1791, 1620, 1605, 1555, 1471, 1455, 1340, 1202, 1147, 1139, 1101, 957, 949, 895, 865, 825, 809, 773, 737.

5.6.8. ISOPROPENYL-2 CARBOXY-5 BENZOFURANE: (58)

a)

50 mg d'acide iodo-3 hydroxy-4 benzoïque (2B , chap. 5.3.7.) sont chauffés 3 h dans la pyridine à 80-100° C, en

- Modes opératoires: -

présence d'un excès du complexe de cuivre du méthyl-3 butène-3 ynuire de cuivre (40 , chap. 5.4.1.).

Le résidu obtenu après évaporation de la pyridine est dissous dans l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec des solutions aqueuses d'HCl à 1 % et NaHCO₃ à 5%.

Les phases aqueuses basiques sont acidifiées avec HCl 5 %, et extraites é l'acétate d'éthyle.

Le produit brut obtenu après séchage et évaporation du solvant est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂ / AcOH).

Rendement: 58 %. F = 178° C.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 2.14 (s, 3H, R- CH₃), 5.24 et 5.84 (s, 1 + 1H, R= CH₂), 6.70 (s, 1H, 8f- H(3)), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H, 8f- H(7)), 8.07 (dd, J = 2 et 8 Hz, 1H, 8f- H(6)), 8.35 (d, J = 2 Hz, 1H, 8f- H(4)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 202 (100, M+), 185 (27, M+ -OH), 157 (14, M+ -COOH), autres ions ayant des I rel. comprises entre 9 et 12: 77, 91, 115, 128, 187, 203 .

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3600-3300, 2980, 1786, 1692, 1614, 1557, 1445, 1417, 1294, 1272, 1170, 1124, 1096, 890, 830, 799, 671.

b) .

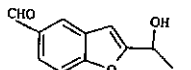
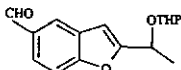
Ce benzofurane peut également être synthétisé par chauffage de l'acide hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzoïque (4 , chap. 5.2.1.), dans le pyridine en présence d'oxyde de cuivre, selon le mode opératoire décrit eu chap. 5.6.1. b.

c)

L'isopropényl-2 formyl-5 benzofurane (32 , chap. 5.6.1.) est oxydé par le chlorite de sodium en présence d'acide sulfamique selon le mode opératoire décrit au chap. 5.2.1.

Rendement: 61 %.

Modes opératoires:



5.6.9. (TETRAHYROPYRANYLOXY-1 ETHYL)-2 FORMYL-5

BENZOFURANE: (53)

L'iode-3 hydroxy-4 benzaldéhyde (27 , chap. 5.3.1.) est chauffé 60 h dans le pyridine à 110-120° C, en présence de 1.5 équivalent du complexe de cuivre (I) de tétrahydropyranyloxy-3 butyne-1 (42 , chap. 5.4.2.).

Le produit est obtenu par une procédure d'isolement et de purification identique à celle décrite au chap. 5.6.1.

Rendement: 58 %.

¹H-RMN (CDCl₃): (Mélange de diastéréoisomères) 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H, R (CH₃) OTHP), 1.6-2.0 (m, 4H, RO THP), 3.54 et 3.92 (m, 2 + 2H, RO THP), 4.70 (m, 1H, RO THP), 5.05 (q, J = 7 Hz, 1H, R- CH (CH₃)OTHP), 6.75 (s, 1H, Bf- H(3)), 7.60 (d, J = 9 Hz, 1H, Bf- H(7)), 7.86 (dd, J = 1 et 9 Hz, 1H, Bf- H(6)), 6.11 (d, J = 1 Hz, 1H, Bf- H(4)), 10.07 (s, 1H, Bf- CHO).

SM (IE, +), m/z I(%): 274 (4, M+), 173 (100, M+ -OTHP), 85 (82, THP+), 174 (50, M+ -C₅H₈O₂), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 30: 67, 91, 115, 159, 175, 190.

5.6.10. (+/-) (HYOROXY-1 ETHYL)-2 FORMYL-5 BENZOFURANE: (59)

Le composé 53 (synthétisé au chap. 5.6.9.) est déprotégé selon le mode opératoire décrit au chap. 5.5.6.

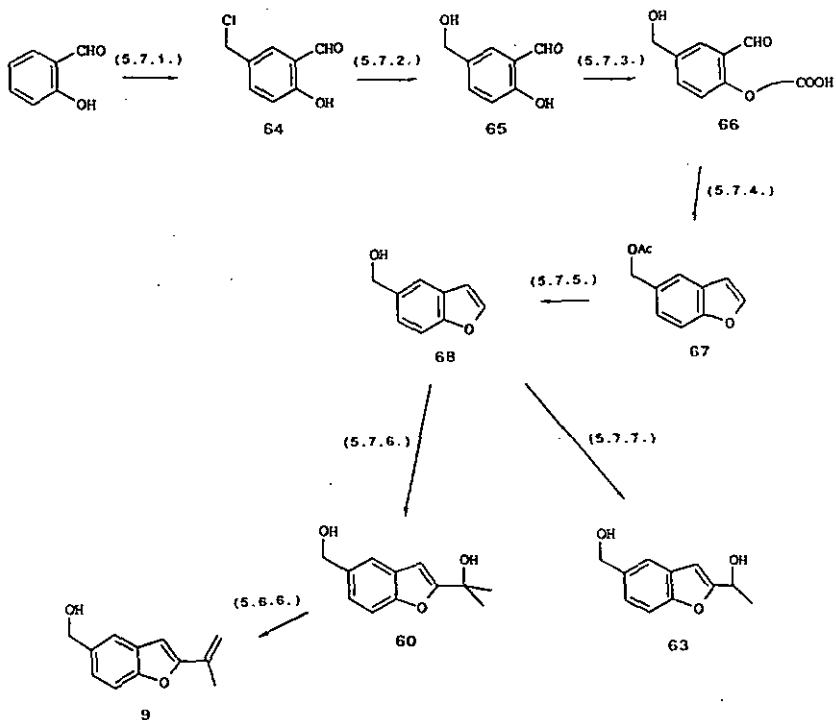
59 est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂).

Rendement: 78 %.

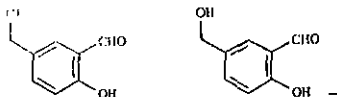
¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe): 1.67 (d, J = 7 Hz, 3H, R- CH₃), 2.38 (bosse, 1H échangeable, R- OH), 5.06 (q, J = 7 Hz, 1H, R- CH (OH)CH₃), 6.24 (s, 1H, Bf- H(3)), 7.56 (d, J = 9 Hz, 1H, Bf- H(7)), 7.84 (dd, J = 1 et 9 Hz, 1H, Bf- H(6)), 8.08 (d, J = 1 Hz, 1H, Bf- H(4)), 10.05 (s, 1H, Bf- CHO).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 190 (41, M+), 175 (100, M+ -CH₃), 91 (68), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 20: 43, 63, 65, 89, 173.

Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.7. :



- Modes opératoires: -



5.7. HYDROXYMETHYL-5 BENZOFURANE ET DERIVE5:

5.7.1. HYDROXY-2 CHLOROMETHYL-5 BENZALDEHYDE: (64)

Ce composé est synthétisé par chlorométhylation du salicylaldéhyde, en appliquant le mode opératoire décrit au chap. 5.1.1.

Rendement: 54 %. F = 850 C (litt.: 85-860 C [59]).

¹H-RMN (CDCl₃): 4.59 (s, 2H, Ar-CH₂-Cl), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-H(3)), 7.57 (m, J = 8 et 1 Hz, 2H, Ar-H(4) et Ar-H(6)), 9.91 (s, 1H, Ar-CHO), 11.08 (s, 1H, Ar-OH).

SM (IE, +), m/z I(%): 170-172 (35 et 13, M+), 135 (100, M+ -Cl), autres ions ayant des I rel. comprises entre 25 et 40: 39, 51, 77, 133.

5.7.2. HYDROXY-2 HYDROXYMETHYL-5 BENZALDEHYDE: (65)

Le chlorure de benzyle 64 (préparé au chap. 5.7.1.) est hydrolysé selon le mode opératoire décrit au chap. 5.7.2.

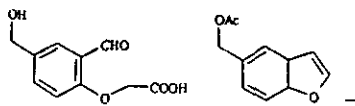
Le produit est purifié par recristallisation (eau).

Rendement: 59 %. F = 1070 C.

¹H-RMN CDCl₃): 1.88 (bosse, 1H échangeable, R-OH), 4.68 (s, 2H, Ar-CH₂-OH), 7.02 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H(3)), 7.52 (m, J = 9 et 1 Hz, 2H, Ar-H(4) et (6)), 9.89 (s, 1H, Ar-CHO), 10.99 (s, 1H échangeable, Ar-OH).

SM (IE, +), m/z I(%): 152 (100, M+), 123 (95, M+ -CHO), autres ions ayant des I rel. comprises entre 30 et 60: 39, 51, 77, 95, 151.

— Modes opératoires: —



5.7.3. CARBOXYMETHYLOXY-2 HYDROXYMETHYL-5 BENZALDEHYDE:

(66)

15.2 g (0.1 mol.) d'hydroxy-2 hydroxyméthyl-5 benzal-déhyde (65, chap. 5.7.2.), 12 g (0.127 mol.) d'acide chloracétique, 15 g (0.37 mol.) d'hydroxyde de sodium, et 300 ml d'eau sont chauffés à reflux pendant 15 h.

Après refroidissement, le pH du mélange est amené à environ 9 par adjonction d'HCl, et les impuretés faiblement acides sont extraites à l'éther.

Les eaux-mères sont acidifiées (pH 3), et extraites à l'acétate d'éthyle.

Un résidu solide brun est obtenu après séchage et évaporation du solvant. Le produit est purifié par chromatographie sur silice (éther / AcOH).

Rendement: 13 g (62 %). F = 1180 C.

¹H-RMN (CD₃OD): 4.58 (s, 2H, Ar-CH₂OH), 4.85 (s, 2H, ArO-CH₂-COOH), 7.06 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H(3)), 7.60 (dd, J = 1 et 9 Hz, 1H, Ar-H(4)), 7.80 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar-H(6)), 10.50 (s, 1H, Ar-CHO).

SM (IE, +), m/z I(%): 210 (12, M+), 77 (100), 39 (66), 51 (65), 65 (50), autres ions ayant des I rel. comprises entre 25 et 40: 63, 66, 79, 105, 151.

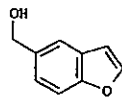
5.7.4. ACETATE D'HYDROXYMETHYL-5 BENZOFURANE: (67)

12 g (57 mmol.) de l'acide 66 (synthétisé au chap. 5.7.3.), 21 g (257 mmol.) d'acétate de sodium, 58 g (570 mmol.) d'anhydride acétique et 50 g (830 mmol.) d'acide acétique sont chauffés à reflux pendant 10 h.

Après avoir éliminé la plus grande partie du solvant (acide et anhydride acétiques) par distillation sous pression réduite, 200 ml d'eau sont ajoutés, et les produits organiques sont extraits à l'éther.

La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 5 %, séchée et évaporée.

Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur silice (toluène).



- Hodes opératoires: -

Rendement: 7.1 g (65 %).

¹H-RMN (COCl₂): 2.10 (s, 3H, RO Ac), 5.20 (s, 2H, Ar-CH₂ OH), 6.76 (d, J = 2 Hz, 1H, 8f- H(3)), 7.30 (dd, J = 1.5 et 9 Hz, 1H, 8f- H(6)), 7.50 (d, J = 9 Hz, 1H, 8f- H(7)), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 8f- H(4)), 7.64 (d, J = 2 Hz, 1H, 8f- H(2)).

SM (IE, +), m/z I(%): 190 (51, M+.), 131 (100, M+ -CH₃COO), 148 (88, M+ -CH₂CO), autres ions ayant des I rel. comprises entre 25 et 45: 43, 77, 91, 102, 130.

5.7.5. HYOROXYMETHYL-5 BENZOFURANE: (68)

L'écétate 67 (préparé au chap. 5.7.4.) est saponifié selon le mode opératoire décrit au chap. 5.1.12.

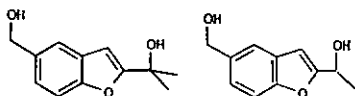
Le produit est purifié par chromatographie sur silice (toluène / éther: 8/2).

Rendement: 94 %. F = 29-30° C.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe): 1.75 (bosse, 1H échangeable, R- OH), 4.78 (s, 2H, R-CH₂ OH), 6.78 (d, J = 1 Hz, 8f- H(3)), 7.31 (dd, J = 1.5 et 9 Hz, 1H, 8f- H(6)), 7.51 (d, J = 9 Hz, 1H, 8f- H(7)), 7.61 (d, J = 1 Hz, 1H, 8f- H(2)), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 8f- H(5)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 148 (62, M+.), 91 (100), 119 (55, M+ -CHO), 131 (38, M+ -OH), 147 (23), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 15: 39, 63, 89.

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3600-3200, 2926, 2867, 2053, 1636, 1539, 1470, 1445, 1333, 1265, 1200, 1127, 1108, 1033, 1005, 883, 819, 789, 758, 737, 656.



Modas opératoires:

5.7.6. (HYOROXY-2 ISOPROPYL)-2 HYDROXYMETHYL-5

BENZOFURANE: (60)

b)

A 1.48 g (10 mmol.) d'hydroxyméthyl-5 banzofurane (60, chap. 5.7.5.) dissous dans 50 ml de THF sec maintenu à 00 C, sont ajoutés 13 ml de n-BuLi (1.6 M dans l'hexane: 20.8 mmol.).

Après une heure de réaction, 700 mg (12 mmol.) d'acétone sec sont additionnés et le bain réfrigérant est enlevé.

Après une heure supplémentaire, le mélange est hydrolysé avec une solution aqueuse à 5 % de NH₄Cl, et concentré à l'évaporateur rotatif.

Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle et lavé avec NaHCO₃ aqueux à 2 %.

L'huile, obtenue après séchage et évaporation du solvant, est purifiée par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂ / MeOH).

Rendement: 1.61 g (70 %).

5.7.7. (+/-) (HYDROXY-1 ETHYL)-2 HYDROXYMETHYL-5

BENZOFURANE: (63)

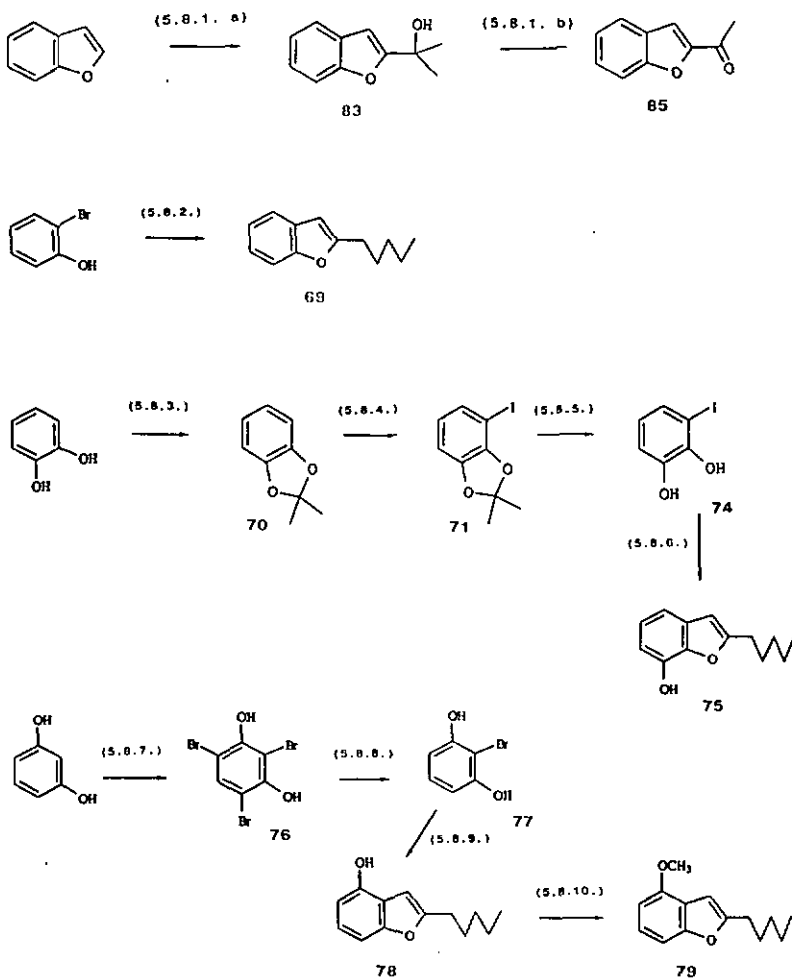
Ce produit est synthétisé selon le mode opératoire décrit au chap. 5.7.6., mais en utilisant de l'acétaldéhyde au lieu d'acétone.

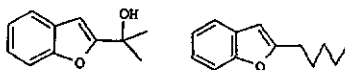
Rendement: 75 %

¹H-RM (CDCl₃): 1.62 (d, J = 7 Hz, 3H, R- CH₃), 2.00 et 2.44 (bosses, 1 + 1H échangeables, 2 R- OH), 4.74 (s, 2H, R- CH₂-OH), 5.00 (q, J = 7 Hz, 1H, R- CH (OH)CH₃), 6.56 (s, 1H, Bf- H(3)), 7.25 (dd, J = 1 et 9 Hz, 1H, Bf- H(6)), 7.43 (d, J = 9 Hz, 1H, Bf- H(7)), 7.51 (d, J = 1 Hz, Bf- H(4)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 192 (35, M+), 177 (100, M+ -CH₃), 91 (70), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 25: 77, 115, 119, 131.

Schéma des réactions décrites dans le chapitre 5.8. :





Modes opératoires:

5.8. SYNTHESE D'AUTRES BENZOFURANES:

5.8.1. (HYDROXY-2 ISOPROPYL)-2 BENZOFURANE: (83)

a)

Ce composé peut être synthétisé selon le mode opératoire décrit au chap. 5.7.6., mais en partant de benzofurane (coumarone), et en n'utilisant que 1.1 équivalent de $n\text{-BuLi}$.

Rendement: 74 %. F = 45-46° C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.69 (s, 6H, R- $(\text{CH}_3)_2$), 2.1 (bosse, 1H échangeable, R- OH), 6.60 (s, 1H, Bf- H(3)), 7.15-7.58 (m, 4H, Bf- H(4-7)).

SM (IE, +), m/z I(%): 176 (12, M^+), 158 (100, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 43 (50, C_3H_7^+), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 30: 63, 89, 115, 143, 157.

b)

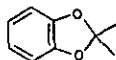
Préparation également possible par une réaction de Grignard (CH_3MgI) sur l'acétyl-2 benzofurane (85, produit commercial disponible chez Aldrich).

Rendement: 82 %.

5.8.2. PENTYL-2 BENZOFURANE: (69)

De l'ortho-bromophénol (Merck) est couplé dans la pyridine à reflux pendant 20 h avec l'heptynure de cuivre ($\text{Cu-C}\equiv\text{C-C}_5\text{H}_{11}$).

Le produit est purifié par chromatographie sur silice (hexane).



Modas opératoiras:

Rendament: 59 %.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) (Spectra an anexa) : 0.91 (t, $J = 4$ Hz, 3H, R- CH_3), 1.37 (m, $J = 4$ Hz, 4H, R- $(\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3$), 1.76 (t, $J = 7$ Hz, 2H, R- $\text{CH}_2 - \text{C}_5\text{H}_7$), 2.78 (m, 4H, 8f- H(4-7)).

SM (IE, +) (Spectre an anexa), m/z I(%) : 188 (100, M^+), 81 (72, C_6H_9), 131 (71, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 77 (70), autres ions ayant des I rel. comprises entre 30 et 40: 39, 41, 91 .

5.8.3. ISOPROPYLIOENE-DIOXY-1,2 BENZENE: (70)

33 g (0.3 mol.) de pyrocatechine, 62.4 g (0.6 mol.) de diméthoxy-2,2 propana, 50 mg d'acide p-toluéna sulfonique et 500 ml d'hexane sont chauffés à reflux, sous forte agitation, pendant 24 h.

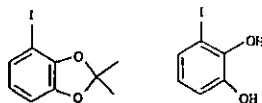
Après refroidissement, la pyrocatechine non réagie est éliminée du mélange réactionnel par décantation et par plusieurs lavages avec une solution aqueuse de NaOH 0.5 M.

Le produit brut est obtenu, sous la forme d'une huile noire, après séchage et évaporation de l'hexane. Il est purifié par une filtration sur silice (hexane), suivie d'une distillation (Eb. = 74°C à 18 mmHg).

Rendement: 10.4 g (23 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.67 (s, 6H, R- $(\text{CH}_3)_2$), 6.78 (m, 4H, Ar- H(3-6)).

SM (IE, +), m/z I(%) : 150 (46, M^+), 135 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 110 (60, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4$), autres ions ayant des I rel. comprises entre 10 et 20: 39, 43, 63 .



Modas opératoires:

5.8.4. ISOPROPYLDENE-DIOXY-1,2 IODO-3 BENZENE: (71)

6.5 g (43 mmol.) de l'acétonida 70 (préparé au chap. 5.8.3.) et 5.6 g (48 mmol.) de TMEDA sont dissous dans 80 ml de THF anhydra à 0° C.

35 ml de n-BuLi (1.6 M dans l'haxane: 56 mmol.) sont ajoutés goutte à goutte, et la tout est maintenu à 0° C pendant 6 h.

10 g d'ioda (39 mmol.), en solution dans 20 ml de THF sont additionnés, et le bain de glace est enlevé.

Après 15 h, pendant lesquelles la température remonte à 25° C, le mélange réactionnel est dilué avec 400 ml d'haxane. Cette solution est filtrée, lavée avec KOH aqueux à 1 %, séchée et évaporée.

Le produit obtenu est purifié dans un distillateur à boules (Eb. = 120-140° C à 10 mmHg).

Rendement: 2.1 g (18 %).

¹H-RMN (CDCl₃): 1.70 (s, 6H, R-(CH₃)₂), 6.56 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar-H(5)), 6.68 (dd, J = 1 et 8 Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.08 (dd, J = 1 et 8 Hz, 1H, Ar-H(4)).

SM (IE, +), m/z I(%): 276 (68, M+), 261 (100, M+ -CH₃), 236 (37, M+ -C₃H₄), autres ions ayant des I rel. comprises entre 6 et 14: 63, 81, 109, 282.

5.8.5. DIHYDROXY-2,3 IODOBENZENE: (74)

1.95 g (7.1 mmol.) de l'acétonida iodé 71 (synthétisé au chap. 5.8.4.), sont chauffés à reflux pendant 3 h dans 200 ml d'HCl aqueux à 5 %.

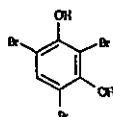
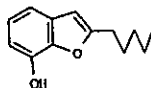
Après refroidissement, une solution aqueuse de KOH à 5 % est ajoutée jusqu'à ce que le pH monte à environ 5.

Le produit est alors extrait à l'acétate d'éthyle.

L'huile obtenue après séchage et évaporation du solvant est purifiée par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂).

Rendement: 1.1 g (66 %).

¹H-RMN (CDCl₃): 5.40 et 5.56 (s, 1 + 1H échangeables, 2 Ar-OH), 6.63 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar-H(5)), 6.90 (dd,



Modos opératoires:

J = 1 et 8 Hz, 1H, Ar- H(4)), 7.19 (dd, J = 1 et 8 Hz, 1H, Ar- H(6)).

SM (IE, +), m/z I(%) : 236 (100, M+), autres ions ayant des I rel. comprises entre 5 et 6: 110, 127, 237.

5.8.6. PENTYL-2 HYOROXY-7 BENZOFURANE: (75)

L'iodure 74 (préparé au chap. 5.8.5.) est couplé avec l'heptynure de cuivre selon le mode opératoire décrit au chap. 5.8.2.

Rendement: 45 %.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 0.92 (m, 3H, R- CH₃), 1.38 (m, 4H, R- (CH₂)₂ -CH₃), 1.75 (m, 2H, R- CH₂ -CH₃), 2.77 (t, J = 8 Hz, 2H, R- CH₂ -C₄H₉), 5.26 (s, 1H échangeable, Bf- OH), 6.40 (s, 1H, Bf- H(3)), 6.77 (t, J = 4 Hz, 1H, Bf- H(5)), 7.07 (d, J = 4 Hz, 2H, Bf- H(4 et 6)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 204 (33, M+), 91 (100), 147 (98, M+ -C₄H₉), 65 (46), 81 (43), 148 (42), autres ions ayant des I rel. comprises entre 18 et 25: 31, 51, 55, 63, 77, 79, 89, 123, 124 .

IR (Film; NaCl) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3600-3200, 2956, 2930, 2860; 1714, 1626, 1606, 1490, 1454, 1379, 1308, 1213, 1177, 1136, 1056, 1042, 942, 861, 801, 772, 730.

5.8.7. TRIBROMO-2,4,6 RESORCINOL: (76)

A 5.5 g (50 mmol.) de résorcinol dissous dans 200 ml de CH₂Cl₂, est ajoutée goutte à goutte, en 2 h, une solution de 25 g (156 mmol.) de brome dans 50 ml de CH₂Cl₂.

Après 10 h de réaction, le mélange est chauffé à ébullition jusqu'à ce que les vapeurs dégagées ne soient plus



- Modes opératoires: -

acides.

La solution est refroidie et lavée 2 fois avec 100 ml de NaCl aqueux saturé.

Un solide jaunâtre est obtenu après séchage et évaporation du solvant. Le produit est purifié par recristallisation dans le dichlorométhane.

Rendement: 17,0 g (98 %). F = 1120 C.

¹H-RMN (CDCl₃): 5.98 (2, 2H échangeables, 2 Ar- OH), 7.61 (s, 1H, Ar- H).

SM (IE, +), m/z I(%): 344-346-348-350 (5-17-18-5, M+), 77 (100), 157-159 (87-75, C₅H₂OBr+), autres ions ayant des I rel. comprises entre 30 et 65: 49, 50, 53, 61, 79, 129, 131, 173.

5.8.8. BROMO-2 RESORCINOL: (77)

A une solution de 25 g (198 mmol.) de sulfite de sodium dans 200 ml d'eau, sont ajoutés 15 g (43 mmol.) de tribromo-résorcinol (76, chap. 5.8.7.).

Après 2 h de réaction, le mélange est acidifié par adjonction d'HCl aqueux à 5 %, et chauffé pour éliminer l'excès de dioxyde soufre.

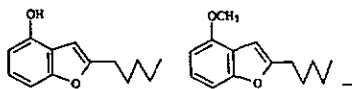
Après refroidissement, le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée et évaporée.

Le produit est purifié par filtration sur silice (CH₂Cl₂).

Rendement: 5.2 g (64 %). F = 930 C.

¹H-RMN (CDCl₃): 5.52 (s, 1 + 1H échangeables, 2 Ar- OH), 6.63 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar- H(4 et 6)), 7.13 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)).

SM (IE, +), m/z I(%): 188-190 (100-98, M+), 170-172 (43-41, M+ -H₂O), autres ions ayant des I rel. comprises entre 8 et 25: 50, 51, 52, 53, 63, 79, 81, 142, 144.



Modas opératoires:

5.8.9. PENTYL-2 HYOROXY-4 BENZOFURANE: (78)

Le bromo-2 résorcinol (77 , chap. 5.8.8.) est couplé avec l'heptynure de cuivre selon la moda opératoire décrit au chap. 5.8.2.

Rendement: 32 %.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectra an annaxa) : 0.91 (m, 3H, R- CH₃), 1.35 (m, 4H, R- (CH₂)₂ -CH₃), 1.73 (m, 2H, R- CH₂ -C₃H₇), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H, R- CH₂ -C₄H₉), 4.8 (bosse, 1H échangeable, Bf- OH), 6.47 (s, 1H, Bf- H(3)), 6.62 (t, J = 4 Hz, 1H, Bf- H(6)), 7.07 (d, J = 4 Hz, 2H, Bf- H(5 et 7)).

SM (IE, +) (Spectra an annaxe), m/z I(%) : 204 (27, M+), 147 (100, M+ -C₄H₉), 148 (17), autres ions ayant des I rel. comprises entre 6 at 10: 65, 79, 81, 91, 123 .

IR (Film; NaCl) (Spectra an annaxe) cm-1: 3600-3200, 2956, 2931, 2861, 1713, 1595, 1495, 1450, 1361, 1283, 1252, 1224, 1175, 1141, 1050, 1029, 944, 771, 728.

5.8.10. PENTYL-2 METHOXY-4 BENZOFURANE: (79)

1.1 g (5.4 mmol.) du benzofurana 78 (synthétisé au chap. 5.8.9.), dissous dans 50 ml d'acétone anhydre, est chauffé à reflux 24 h an présence de 5 g (36 mmol.) de K₂CO₃ sec, at 1.0 g (7.9 mmol.) da sulfata da diméthyle.

Le résidu obtanu après évaporation du solvant est réparti entre de l'hexane at de l'eau.

La phase organique est lavée avec une solution aqueuse da NaOH à 2 %, séchée at évaporée.

Le produit est purifié par chromatographia sur silice (hexane).

Rendement: 1.05 g (89 %).

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectra on annaxe) : 0.90 (m, 3H, R- CH₃), 1.37 (m, 4H, R- (CH₂)₂ -CH₃), 1.74 (m, 2H, R- CH₂ -C₃H₇), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H, R- CH₂ -C₄H₉),

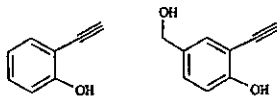
- Notes opératoires: -

3.94 (s, 3H, 8f- OCH₃), 6.49 (s, 1H, 8f- H(3)),
6.65 (d, J = 8 Hz, 1H, 8f- H(6)), 7.06-7.21 (m, 2H,
8f- H(5 et 7)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 218 (28,
M+), 161 (100, M+ -C₄H₉), 162 (21), autres ions
ayant des I rel. comprises entre 10 et 15: 89, 118, 146.

IR (Film; NaCl) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 2956, 2931,
2860, 1715, 1608, 1592, 1498, 1465, 1435, 1366, 1278, 1251,
1222, 1140, 1089, 943, 770, 727.

— Modes opératoires: —



5.9. REACTION D'OUVERTURE DE BENZOFURANES:

5.9.1. HYDROXY-2 PHENYLACETYLENE:

A 6.0 g (51 mmol.) de benzofurène (coumarone) dissous dans 50 ml (620 mmol.) de pyridine sèche, sont ajoutés 3.5 g (152 mmol.) de copeaux de sodium.

Le tout est chauffé à reflux pendant 4 h sous forte agitation.

Après refroidissement, de la glace et de l'eau sont ajoutés au mélange avec précaution.

La phase aqueuse est conservée, alors que la phase organique est diluée à l'éther et lavée avec une solution aqueuse de NaOH à 2 %.

Les phases aqueuses réunies sont acidifiées avec HCl 10 % et extraites à l'éther.

Cette nouvelle phase étherée est lavée successivement avec une solution aqueuse d'HCl à 1 % et NaHCO₃ à 5 %.

Le produit brut, obtenu après séchage et évaporation du solvant, est purifié dans un distillateur à boules (Eb. = 80° C à 10 mmHg).

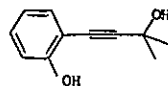
Rendement: 3.36 g (56 %). F = 190 C.

¹H-RMN (CDCl₃): 3.48 (s, 1H, R-C≡C-H), 5.80 (s, 1H échangeable, Ar-OH), 6.86-7.03 (m, 2H, 2 Ar-H), 7.25-7.44 (m, 2H, 2 Ar-H).

SM (IE, +), m/z I(%): 118 (98, M+), 89 (100, M+ -CHO), 90 (95, M+ -CO), 63 (36), autres ions ayant des I rel. comprises entre 5 et 20: 39, 50, 51, 61, 62, 64, 74, 86, 91, 119.

5.9.2. HYDROXY-2 HYDROXYMETHYL-5 PHENYLACETYLENE: (81)

L'Hydroxyméthyl-5 benzofurane (68, chap. 5.7.5.) est



- Modes opératoires: -

traité avec le mélange sodium / pyridine selon le mode opératoire décrit au chap. 5.9.1.

Rendement: 48 %. F = 94° C.

¹H-RMN (CD₃OO) (Spectre en annexe) : 3.61 (s, 1H, Ar-C≡C-H), 4.49 (2, 2H, Ar-CH₂ OH), 6.83 (d, J = 10 Hz, 1H, Ar- H(3)), 7.21 (dd, J = 2 et 10 Hz, 1H, Ar- H(4)), 7.35 (d, J = 2Hz, 1H, Ar- H(6)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 148 (94, M+), 91 (100), 119 (69, M+ -CHO), 147 (31), autres ions ayant des I rel. comprises entre 20 et 25: 51, 63, 65, 77, 102, 131 .

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3469, 3284, 3120, 2949, 2889, 2105, 1609, 1509, 1471, 1437, 1406, 1316, 1287, 1258, 1154, 1107, 1020, 899, 822, 677, 658, 634, 620.

5.9.3. (HYDROXY-3 METHYL-3 BUTYNYL-1)-2 PHENOL: (82)

A 300 mg (1.7 mmol.) d'(hydroxy-2 isopropyl)-2 benzofurane (83 , chap. 5.8.1.) dissous dans 20 ml de THF sec à 0° C, sont ajoutés 2.2 ml de n-BuLi (1.6 M dans l'hexane: 3.5 mmol.).

Après 3 h de réaction, pendant lesquelles la température remonte à 20° C, le mélange est hydrolysé avec 0.5 g (9 mmol.) de NH₄Cl et 20 ml d'eau.

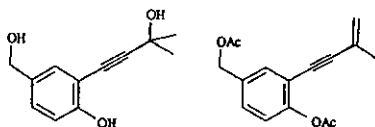
Après concentration à l'évaporateur rotatif, les produits sont extraits à l'acétate d'éthyle.

L'huile obtenue après séchage et évaporation du solvant est purifiée par chromatographie sur silice (toluène/éther: 8/2).

Rendement: 200 mg (67 %). F = 133° C.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.65 (s, 6H, R-C (CH₃)₂ OH), 2.30 (bosse, 1H échangeable, R- OH), 5.98 (bosse, 1H échangeable, Ar- OH), 6.78-7.00 (m, 2H, 2 Ar- H), 7.16-7.35 (m, 2H, 2 Ar- H).

SM (IE, +), m/z I(%): 176 (7, M+), 43 (100), 158 (80, M+ -H₂O), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 25: 89, 115, 118, 131, 143, 157 .



Modes opératoires:

5.9.4. ALCOOL HYDROXY-4 (HYDROXY-3 METHYL-3 BUTYNYL-1)-3

BENZYLIQUE: (95)

a)

Ce composé est synthétisé à partir d'hydroxyméthyl-5 (hydroxy-2 isopropyl)-2 benzofurane (60, chap. 5.6.5. et 5.7.6.) selon le mode opératoire décrit au chap. 5.9.3., mais en utilisant 3 équivalents de n-BuLi.

Rendement: 59 %.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.65 (s, 6H, R- (CH₃)₂), 1.85 et 2.64 (bosses, 1 + 1H échangeables, 2 R- OH), 4.58 (s, 2H, R- CH₂-OH), 6.23 (bosse, 1H échangeable, Ar- OH), 6.93 (d, J = 8 Hz, Ar- H(5)), 7.23 (dd, J = 2 et 8 Hz, Ar- H(6)), 7.31 (d, J = 2 Hz, Ar- H(2)).

SM (IE, +), m/z I(%): 206 (33, M+), 191 (100, M+ -CH₃), 43 (30), 131 (27), 91 (18), autres ions ayant des I rel. comprises entre 5 et 10, 77, 89, 115, 189, 192.

5.9.5. (METHYL-3 BUTENE-3 YNYL-1)-2 ACETOXYMETHYL-4

ACETOXYBENZENE: (86)

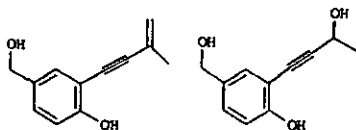
A 103 mg (0.5 mmol.) de l'alcool 95 (préparé au chap. 5.9.4.), sont ajoutés 5 ml d'acide acétique (98 %) et 100 mg (0.58 mmol.) d'acide p-toluène sulfonique.

Après deux heures de réaction à T amb., de l'eau (5 ml) est ajoutée, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif et extrait à l'éther.

Le produit, obtenu après séchage et évaporation de l'éther, est purifié par chromatographie sur silice (toluène / éther).

Rendement: 75 mg (55 %).

¹H-RMN (CDCl₃): 1.98 (s, 3H, R- CH₃), 2.11 et 2.35 (s, 3 + 3H, R-O- Ac et Ar-O- Ac), 5.08 (s, 2H, R- CH₂-OAc), 5.34 et 5.40 (m, 1 + 1H, R-C(CH₃)=CH₂),



Modes opératoires:

7.08 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.32 (dd, $J = 2$ et 8 Hz, 1H, Ar-H(5)), 7.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H, Ar-H(3)).

SM (IE, +), m/z I(%): 272 (12, M^+), 230 (100, $M^+ - C_2H_2O$), 188 (59, $M^+ - C_4H_4O_2$), 43 (40), 171 (34, $M^+ - C_5H_5O_3$), autres ions ayant des I rel. comprises 8 et 12: 91, 115, 128, 141, 159, 231.

5.9.6. ALCOOL HYDROXY-4 (METHYL-3 BUTENE-3 NYL-1)-3

BENZYLIOUE: (6)

b)

Le composé diécétylé 86 (préparé au chap. 5.9.5.) est saponifié selon le mode opératoire décrit au chap. 5.1.12.

Rendement: 89 %.

5.9.7. ALCOOL (+/-) HYDROXY-4 (HYDROXY-3 BUTYNYL-1)-3

BENZYLIOUE: (7)

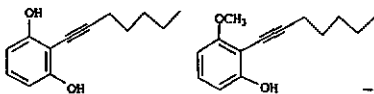
a)

Ce produit est synthétisé selon le mode opératoire 5.9.4., mais en partant de (+/-) hydroxyméthyl-5 (hydroxy-1 éthyl)-2 benzofurène (63, chap. 5.7.7.).

Rendement: 57 %.

1H -RMN (CO_3OD) (Spectre en annexe): 1.49 (d, $J = 7$ Hz, 3H, R- CH_3), 4.46 (s, 2H, Ar- CH_2 -OH), 4.70 (q, $J = 7$ Hz, 1H, R- $CH(OH)CH_3$), 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H(5)), 7.15 (dd, $J = 2$ et 8 Hz, 1H, Ar-H(6)), 7.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H, Ar-H(1)).

Modes opératoires:



SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 192 (30, M+.), 177 (100, M+ -CH₃), 91 (68), 84 (38), autres ions ayant des I rel. comprises entre 15 et 25: 77, 86, 88, 115, 119, 131 .

5.9.8. (HEPTYNYL-1)-2 RESORCINOL: (90)

Ce phénylacétylène est préparé par réaction du n-BuLi sur le pentyl-2 hydroxy-4 benzofurane (78, chap. 5.8.9.) selon le mode opératoire décrit au chap. 5.9.3.

Le produit est purifié per chromatographie sur silice (hexane / CH₂Cl₂).

Rendement: 30 %. F = 64° C.

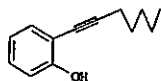
¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H, R- CH₃), 1.41 (m, 4H, R- (CH₂)₂ -CH₃), 1.67 (m, 2H, R- CH₂ -C₃H₇), 2.56 (t, J = 7 Hz, 2H, R- CH₂ -C₄H₉), 5.55 (2, 2H échangeables, 2 Ar- OH), 6.52 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar- H(4 et 6)), 7.10 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 204 (17, M+), 147 (100, M+ -C₄H₉), 91 (40), autres ions ayant des I rel. comprises entre 18 et 28: 77, 79, 95, 107, 123, 148, 175 .

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3600-3200, 2961, 2932, 2871, 1928, 1615, 1591, 1465, 1373, 1340, 1276, 1192, 1006, 784, 728.

5.9.9. (HEPTYNYL-1)-2 METHOXY-3 PHENOL: (91)

Ce composé est synthétisé à partir de pentyl-2 méthoxy-4 benzofurane (79, chap. 5.8.10.), en appliquant le mode opératoire décrit au chap. 5.9.3., mais en n'employant que 1.1 équivalent de n-BuLi.



- Modes opératoires: -

Rendement: 32 %.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H, R- CH₃), 1.42 m, 4H, R- (CH₂)₂-CH₃), 1.65 (m, 2H, R- CH₂-C₃H₇), 2.55 (t, J = Hz, 2H, R- CH₂-C₄H₉), 3.87 (s, 3H, Ar- OCH₃), 5.90 (s, 1H échangeable, Ar- OH), 6.42 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(6)), 6.60 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(4)), 7.15 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar- H(5)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 218 (41, M+.), 161 (100, M+ -C₄H₉), 146 (20), 162 (18), 118 (12).

IR (Film; NaCl) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3484, 2957, 2933, 2860, 1710, 1610, 1583, 1469, 1439, 1252, 1206, 1176, 1162, 1091, 947, 780, 726.

Remarque: L'emploi de LiCKOR (chap. 5.9.10.) eu lieu de n-BuLi permet d'améliorer sensiblement le rendement.

5.9.10. (HEPTYNYL-1)-2 PHENOL: (88)

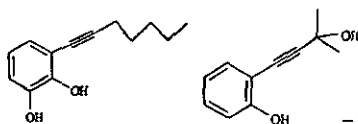
Ce phénylécétylène est synthétisé à partir de pentyl-2 benzofurane (69, chap. 5.8.2.), selon le mode opératoire décrit au chap. 5.9.3., mais en utilisent 1.1 équivalent de tert-butylate de potassium et 1.1 équivalent de n-BuLi (= 1.1 équivalent de LiCKOR).

Rendement: 33 %.

¹H-RMN (CDCl₃) (Spectre en annexe) : 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H, R- CH₃), 1.41 (m, 4H, R- (CH₂)₂-CH₃), 1.65 (m, 2H, R- CH₂-C₃H₇), 2.49 (t, J = 7 Hz, 2H, R- CH₂-C₄H₉), 5.84 (s, 1H échangeable, Ar- OH), 6.84-7.01 (m, 2H, Ar- H(3 et 6)), 7.20-7.38 (m, 2H, Ar- H(4 et 5)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%) : 188 (72, M+.), 131 (100, M+ -C₄H₉), 77 (88), 81 (72), autres ions ayant des I rel. comprises entre 40 et 50: 39, 41, 91.

- Modes opératoires: -



5.9.11. (HEPTYNYL-1)-2 CATECHOL:

Ce composé est synthétisé à partir de pentyl-2 hydroxy-7 benzofurane (75, chap. 5.8.6.), selon le mode opératoire 5.9.8., mais en utilisant 2.1 équivalents de LiCKOR.

Rendement: 30 %. F = 410 C.

¹H-RMN (COCl₂) (Spectre en annexe) : 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H, R-CH₃), 1.40 (m, 4H, R-(CH₂)₂-CH₃), 1.64 (m, 2H, R-CH₂-C₃H₇), 2.48 (t, J = 7 Hz, 2H, R-CH₂-C₄H₉), 5.34 et 5.68 (s, 1 + 1H échangeables, 2 Ar-OH), 6.71-6.90 (m, 3H, Ar-H(3-5)).

SM (IE, +) (Spectre en annexe), m/z I(%): 204 (73, M+), 147 (100, M+ - C₄H₇), 81 (40), 91 (29), autres ions ayant des I rel. comprises entre 12 et 24: 39, 41, 65, 89, 147, 205.

IR (KBr) (Spectre en annexe) cm⁻¹: 3600-3200, 2957, 2932, 2859, 2224, 1621, 1586, 1477, 1367, 1327, 1284, 1246, 1215, 1155, 1064, 872, 823, 780, 728.

5.9.12. (HYOROXY-3 METHYL-3 BUTYNYL-1)-2 PHENOL: (82)

b) En une étape :

A 1.18 g (10 mmol.) de benzofurane (coumarone) en solution dans 30 ml de THF sec maintenu à 0° C (bain de glace), sont ajoutés 7.5 ml de n-BuLi (1.6 M dans l'hexane: 12 mmol.).

Après une heure de réaction, 700 mg d'acétone (12 mmol.) sont additionnés.

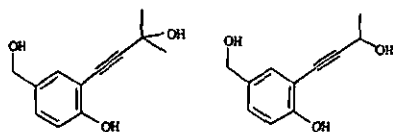
Après encore une heure, 7.5 ml de n-BuLi (12 mmol.) sont rajoutés, et le bain de glace est enlevé.

3 heures après la dernière adjonction, le mélange est hydrolysé avec 1.6 g (30 mmol.) de NH₄Cl et 10 ml d'eau.

Après concentration à l'évaporateur rotatif, les produits sont extraits à l'éther. La phase étherée est lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaOH à 2%.

Ces phases aqueuses, après acidification avec HCl à 5%, est extrait (AcOEt) le produit phénolique.

L'huile, obtenue après séchage et évaporation du solvant,



- Modos opératoires: -

est purifiée par chromatographie sur silice (toluène / éther).

Rendement: 790 mg (45 %).

5.9.13. ALCOOL HYDROXY-4 (HYDROXY-3 METHYL-3 BUTYNYL-1)-3

BENZYLIQUE: (95)

b)

Ce composé est synthétisé en une étape à partir d'hydroxyméthyl-5 benzofurane (68, chap. 5.7.5.), selon le mode opératoire 5.9.12., mais en utilisant 1 équivalent de n-BuLi supplémentaire pour la première déprotonation.

Rendement: 48 %.

5.9.14. ALCOOL (+/-) HYDROXY-4 (HYDROXY-3 BUTYNYL-1)-3

BENZYLIQUE: (7)

b)

Ce phénylacétylène est synthétisé à partir d'hydroxyméthyl-5 benzofurane (68, chap. 5.7.5.), selon le mode opératoire 5.9.13.), mais en remplaçant l'acétone par de l'acétaldéhyde.

Rendement: 53 %.

6. RESUME ET CONCLUSION :

Les schémas du chap. 3.5. (p. 33-45) donnent une vision d'ensemble des synthèses effectuées.

Tous les métabolites acétyléniques et benzofuréniques isolés du milieu de culture d'Eutype lata ont été synthétisés, à part les glycols 93 et 94 (voir p. 4-6).

RENAUD [2] et OE ANGELIS [3] ont déjà démontré la possibilité d'obtenir ces composés par oxydation de l'eutypine (3) et de l'alcool 6 par le tétroxyde d'osmium (figure 63).

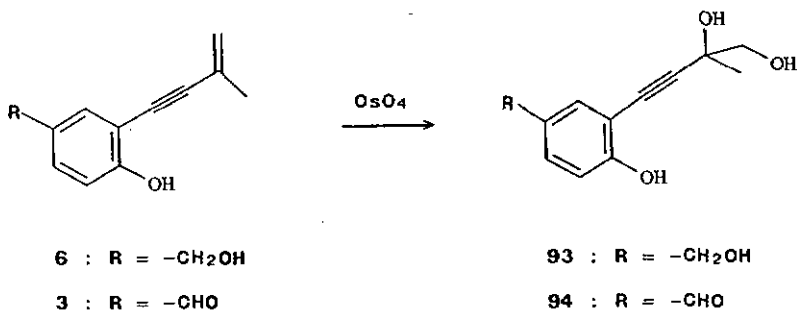


Figure 63.

Les phénylacétylènes et benzofuranes synthétisés ont des structures très voisines, c'est pourquoi les mêmes types de réactions sont utilisés plusieurs fois. On peut les résumer par les trois classes suivantes:

oxydation - réduction

méthylation - déméthylation

cyclisation d'ortho-hydroxy-phénylacétylènes -
ouverture de benzofuranes

Pour la synthèse de l'eutypine et de ses dérivés acétyléniques et benzofuraniques, nous avons emprunté 3 voies distinctes.

Dans la première voie (schéma 1, chap. 3.5, p. 33), le phénylacétylène 18 est obtenu par réaction de Wittig d'un ylido halogéné, suivie d'une déshydrohalogénéation.

Après déprotonation, ce phénylacétylène est alkylé par de l'acétone (puis déshydraté) ou de l'acétaldéhyde, pour former les restes caractéristiques des métabolites d'Eutypa lata.

Le méthoxy-alcool 1 est obtenu ainsi en 7 étapes, et l'eutypine en 9, avec un rendement global de 8 %.

La seconde voie passe par un couplage d'acétylure de cuivre sur un iodo- ou bromobenzène (schéma 3, p. 37).

Cette réaction ne permet pas seulement la synthèse de tolans, mais aussi de benzofuranes si un phénol se trouve en ortho de l'halogène.

L'eutypine est synthétisée, à partir de p-hydroxy-benzaldéhyde, en seulement 4 étapes. Le rendement global est de 12 %.

Dans ce schéma, le phénol est protégé sous la forme de l'ester de l'acide benzoïque (26). Ce groupe, peu utilisé dans les réactions de couplage, est très facilement mis en place, et enlevé. Par contre, il ne résiste qu'à des conditions de réaction relativement douces.

La troisième voie de synthèse passe par l'hydroxyméthyl-5 benzofurane (68, schéma 6, p. 42).

Ce composé est synthétisé en 5 étapes à partir de salicylaldéhyde, avec un rendement global de 12 %.

Ce benzofurane peut être alkylé en position 2, et permettre ainsi la synthèse du métabolite 9.

Il peut également être converti en hydroxy-2 hydroxyméthyl-5 phénalacétylène (81), par chauffage dans un mélange de sodium et de pyridine.

Ce composé est un intermédiaire intéressant pour la synthèse des métabolites acétyléniques d'Eutypa lata.

L'ouverture du cycle benzofuranique étant également possible par l'action de butyllithium sur les benzofuranes substitués en 2 par un groupe hydroxylé, l'alcool hydroxy-4

- Résumé et conclusion -

(hydroxy-3 butynyl-1)-3 benzylique (7) peut être obtenu en une seule étape à partir de l'hydroxyméthyl-5 benzofurane (réaction 5.9.14.). Le rendement de 5.9.14. est de 53 %. En tenant compte de la synthèse de l'hydroxyméthyl-5 benzofurane, 7 est obtenu en 6 étapes à partir de salicylaldéhyde avec un rendement global de 6 %.

Bien que la relation entre ortho-hydroxy-tolène et benzofurane soit évidente, nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un seul exemple de cyclisation de phénylacétylène [49].

Pour la série d'écétylènes produits par Eutypa late, cette cyclisation est facilement réalisée par chauffage des alcynes dans la pyridine en présence d'oxyde de cuivre.

Comme nous l'avons déjà mentionné au chap. 4.6.3., cette réaction est peu intéressante en synthèse, car les benzofuranes sont d'un accès plus aisé que les tolènes. Elle peut néanmoins être très utile en chimie analytique, pour la détermination de structure des hydroxy-phénylacétylènes.

Par contre, la réaction inverse: l'ouverture du cycle benzofurénique peut être très utile. Les alcynes sont en effet couramment utilisés comme intermédiaires synthétiques, car ils peuvent être facilement convertis en alcène, cétone, alcool, halogénures etc.

Peu d'études ont été réalisées sur l'ouverture des benzofuranes. Tous les travaux datent des années 1940 et 1950. Ils ont été réalisés sur des molécules simples, dans des conditions opératoires rudes, et les rendements obtenus étaient généralement peu élevés.

De ces études, nous avons appris que l'ouverture se déroulait après déprotonation du benzofurane en position 3.

En profitant de la présence d'un alcool ou d'un éther en β de l'hydrogène en position 3, nous sommes parvenus à réaliser cette réaction sur des molécules plus complexes avec de bons rendements. Nos conditions réactionnelles sont moins drastiques (n-BuLi, à température ambiante ou à 0° C).

L'emploi de LiCKOR (mélange de n-BuLi et de tert-butylate de potassium) permet d'appliquer cette réaction à des benzofuranes non activés.

En empruntant plusieurs voies, nous avons voulu acquérir de l'expérience dans la synthèse et la réactivité des

alcynes et des benzofuranes, et trouver la méthode la plus appropriée pour la préparation des métabolites d' Eutype lata .

En utilisant un couplage d'acétylure de cuivre, nous avons synthétisé plusieurs grammes d' eutypine , dont une partie a déjà été utilisée dans différents laboratoires en Suisse et à l'étranger pour des recherches sur l'eutypiose.

En plus des métabolites d' Eutype lata , nous avons synthétisé, une centaine d'autres composés, dont la plupart sont nouveaux. Parmi eux figurent quelques produits naturels d'origine fongique, comme par exemple: l'hydroxyméthyl-5 benzofurane (68) ou l'isopropényl-2 carboxy-5 benzofurane (58) .

Perspectives:

Les recherches sur la synthèse des métabolites acétyléniques et benzofuraniques d' Eutype lata ne sont pas tout à fait terminées. Des travaux sur la synthèse de métabolites radioactifs sont actuellement en cours. Ces molécules serviront pour l'étude du mécanisme d'assimilation par les plantes, des phytotoxines produites par ce champignon.

Les connaissances acquises grâce à ce travail devraient permettre l'établissement de plusieurs voies pour la synthèse de ces composés.

La réaction d'ouverture des benzofuranes mérite d'être encore étudiée.

L'influence de certains paramètres comme la température, le solvant, ou le choix de la base n'a pas été clairement établie. L'activation de cette réaction par la présence d'un alcool en β a été démontrée, par contre un seul essai avec un éther a été réalisé.

Il serait intéressant de généraliser cette étude sur l'activation, à d'autres groupes tels que des amines, amides, oxazolines, esters, etc. [56].

De plus, il est probable que cette réaction ne soit pas limitée qu'aux benzofuranes, et qu'elle soit aussi applicable aux indoles. On disposerait ainsi d'un nouvel outil pour la synthèse de dérivés de l'aniline.

Bibliographie:

7. BIBLIOGRAPHIE:

- [1] Y. Mathieu, "Relation entre Eutypa et la vigne cultivée in vitro", ENSAT, 1985 , 7-13.
- [2] J.-M. Renaud, Thèse de Doctorat, Université de Neuchâtel, 1985 .
- [3] P. de Angelis, Thèse de doctorat, Université de Neuchâtel, 1990 .
- [4] "Pour la Science", 144 , 1989 , 9-10.
- [5] R. Tabacchi, Trav. Chim. Aliment. Hyg., 80 , 1989 , 1-9.
- [6] A. Biolay & W.-J. Moller, Revue Suisse Vitic. Arboric. Hortic., 9 , 1977 , 241-251.
- [7] J. Fallot, "Amélioration de la vigne cultivée in vitro", 1985 , 1-12.
- [8] M. Pinault, Y. Frangin, J.-P. Genet, H. Zamarlik, Synthesis, 1990 , 935-937.
- [9] J.-M. Renaud, G. Tsoupras, R. Tabacchi, Helv. Chim. Acta, 72 , 1989 , 929-932.
- [10] J.-M. Renaud, G. Tsoupras, H. Stoeckli-Evans, R. Tabacchi, Helv. Chim. Acta, 72 , 1989 , 1262.
- [11] a) I. Keijiro, N. Keinosuke, S. Takamesa, A. Masatoshi, Sankyo Kenkyusho Nempo, 20 , 1968 , 76-79.
C. A., 71 , 1969 , 38498.
- b) J. Kupka, T. Anke, W. Steglich, L. Zechlin, J. Antibiot., 34 , 1981 , 298.
C. A., 95 , 1981 , 22887.
- [12] M. S. R. Nair, M. Anchel, Phytochem., 16 , 1977 , 390-392.
- [13] A. F. Orr, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979 , 40-41.
- [14] a) R. C. Ronald, J.-M. Lansinger, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979 , 124-125.

- b) R. C. Ronald, J.-M. Lansinger, T. S. Lillie, C. J. Wheeler, *J. Drg. Chem.*, 47, 1982, 2541-2549
- [15] E. Defrancq, Université de Neuchâtel, Traveux en cours.
- [16] a) A. I. Vogel, "Textbook of Practical Organic Chemistry", Longman, 5ème éd., 1989.
b) J. March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley & Sons, 3ème éd., 1985, New-York.
c) S. Miyano, Y. Izumi, H. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1978, 446-47.
- [17] a) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tet. Lett.*, 1972, 3769-72
b) L. V. Hijfte, M. Kolb, P. Witz, *Tet. Lett.*, 1989, 3655-56.
c) F. Ramirez, N. B. Desai, N. Mc Kelvie, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 1745-47.
d) J. Villieras, P. Perriot, J. F. Normand, *Synthesis*, 1975, 458-61.
- [18] G. A. Wiley, R. L. Hershkowitz, B. M. Rein, B. C. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 964-65.
- [19] a) A. Gorgue, A. Le Coq, *Tet. Lett.*, 1976, 4723-24.
b) E. V. Dehmlow, M. L. Lissel, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 1.
- [20] a) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.*, 1963, 2163.
b) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.*, 1963, 3313-15.
c) C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Drg. Chem.*, 1966, 4071-78.
d) G. Posner, *Org. Reactions*, J. Wiley & sons, 19, New-York, 1972, 253-361.
- [21] G. J. S. Ooad, J. A. Barltrop, C. M. Petty, T. C. Owen, *Tet. Lett.*, 1989, 1597-98.
- [22] a) L. Casser, *J. Organometal. Chem.*, 1975, 253-57.
b) R. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organometal. Chem.*, 1975, 259-263.
c) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hegihara, *Tet. Lett.*, 1975, 4467-70.
- [23] M. Pineult, Y. Frangin, J.-P. Genet, H. Zamarlik, *Synthesis*, 1990, 935-37.
- [24] V. Prey, H. Pieh, *Monatsh. Chem.*, 80, 1949, 790.

- Bibliographia: -

- [25] H. Emmert, B. Bar., 50 , 1917 , 31.
- [26] C. O. Hurd, G. L. Oliver, J. Am. Cham. Soc., 81 , 1959 , 2795.
- [27] H. G. Gilman, O. S. Malstrom, J. Am. Cham. Soc., 70 , 1959 , 1655.
- [28] A. Gabert, H. Normant, C. R. Hebd. Sèan. Acad. Sci., Paris, 233 , 1959 , 1407.
- [29] a) O. Grummitt, A. Buck, Org. Synth., 3 , 195-99.
b) C. A. Bühlar, F. K. Kirchner, G. F. Deabal, Org. Synth., 3 , 468-69.
- [30] E. J. Coray, L. J. Gras, P. Ulrich, Tat. Latt., 1976 , 809.
- [31] P. G. Williard, C. B. Fryhla, Tat. Latt., 1980 , 3731-34.
- [32] M. E. Jung, M. A. Lyster, J. Org. Cham., 42 , 1977 , p.3761-63.
- [33] I. Philippa, ENSAT (Toulouse), Thèse da doctorat (an préparation).
- [34] T. Sala, M. V. Sargent, J. Cham. Soc., Cham. Commun., 1978 , 253.
- [35] B. O. Lindgraan, T. Nilsson, Acta Cham. Scand., 27 , 1973 , 888.
- [36] a) J. Gunzinger, Thèse da doctorat, Univrarsité de Neuchâtal, 1985 .
b) C. Pulgerin, Thèse da doctorat, Univrarsité de Neuchâtal, 1989 .
- [37] M. V. Sargent, J. A. Elix, L. M. Godfray, J. Chem. Soc., Parkin Trans. 1, 1979 , 1353.
- [38] a) M. B. Hocking, Can. J. Chem., 1973 , 2384-92.
b) A. R. Surray, L. I. Smith, C.-P. Lo, Org. Synth., 3 , p.759-60.
c) L. Sypar, Synthasis, 1989 , 167-72.
- [39] J. H. Barnes, E. T. Borrow, J. Elks, B. Hama, A. G. Lobb, J. Cham. Soc., 1950 , 2824-33.
- [40] a) H. H. Hodgson, E. W. Smith, J. Cham. Soc., 1937 , 76-7B.
b) K. C. Pandya, R. B. K. Pandya, R. N. Singh, J. Indian Chem. Soc., 29 , 1952 , 363-67.

- c) R. M. Letcher, K.-M. Wong, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1977, 178-80.
- [41] O. W. Brown, A. J. Floyd, M. Sainsbury, "Organic Spectroscopy", J. Wiley & Sons, New-York, 1988, 127.
- [42] a) R. E. Atkinson, R. F. Curtis, J. A. Taylor, J. Chem. Soc. (C), 1967, 578-83.
b) R. E. Atkinson, R. F. Curtis, O. M. Jones, J. A. Taylor, Chem. Commun., 1967, 718.
- [43] S. Tripett, J. Chem. Soc., 1962, 2337-40.
- [44] M. Hirotsani, J. O'Reilly, D. M. X. Donnelly, J. Polonski, Tet. Lett., 1977, 651-52.
- [45] W. R. Abraham, H. A. Arfmann, Phytochem., 29, 1990, 2641-44.
- [46] J. B. Armitage, C. L. Cook, N. Entwistle, E. R. H. Jones, M. C. Whiting, J. Chem. Soc., 1952, 1998-2018.
- [47] G. Tsoupras, G. S. Claude, R. Tabacchi, "Advances in Mass Spectrometrie", 11 B, P. Longevialle Hayden & Son, Londres, 1989, 1506-07.
- [48] R. Bloch, P. Orrane, Tet. Lett., 1981, 3597-3600.
- [49] a) R. L. Latsinger, E. N. Oftedahl, J. R. Nazy, J. Am. Chem. Soc., 1965, 742-49.
b) G. Büchi, H. Wuëst, J. Org. Chem., 1969, 857-60.
- [50] J. D. Bu'Lock, B. Kaya, A. T. Hudson, Phytochem., 1971, 1037-46.
- [51] W. Burgstähler, L. R. Worden, Org. Synth., 5, 251-54.
- [52] W. T. Brady, Y. O. Gu, J. Heterocyclic Chem., 25, 1988, 969-71.
- [53] a) E. J. Corey, S. D. Hurt, Tet. Lett, 1977, 3923-24
b) C. Agami, Bull. Soc. chim. Fr., 1970, 1619-24.
- [54] T. L. Davis, V. F. Harrington, J. Am. Chem. Soc., 1934, 129-32.
- [55] J. Colonge, R. Falcotet, Bull. Soc. chim. Fr., 1957, 1166-69.

Bibliographie:

- [56] V. Snieckus, Bull. Soc. chim. Fr., 1988 , 67-78.
- [57] M. Schlosser, S. Strunk, Tet. Lett., 1984 , 741-44
- [58] A. A. Petrov, K. V. Mingalava, B. S. Kupin, Doklady Aked. Nauk SSSR, 123 , 1958 , 298-300.
(C. A., 53 , 1959 , 4845e).
- [59] S. Angyal, P. J. Morris, J. R. Tetez. J. G. Wilson, J. Chem. Soc., 1950 , 2145.

Remerciements

Le présent travail a été effectué d'octobre 1986 à janvier 1991 dans les laboratoires de Chimie Organique Analytique de l'Université de Neuchâtel, sous la direction de Monsieur le Professeur Raffaele Tabacchi auquel j'exprime ma reconnaissance pour ses encouragements et conseils, et pour avoir mis à ma disposition les moyens techniques nécessaires à la réalisation de ce travail.

Je le remercie également de m'avoir confié des responsabilités dans le secteur de spectrométrie de masse, et de m'avoir laissé la possibilité de participer à plusieurs congrès ainsi qu'aux cours et aux stages nécessaires pour l'obtention d'un certificat en Chimie Analytique appliquée à l'Environnement.

Je remercie les membres du jury: Messieurs les Professeurs A. Jacot-Guillarmod de l'Université de Neuchâtel, et U. Burger de l'Université de Genève.

Je remercie également MM. les Docteurs S. Claude et J. Gordon, pour la réalisation des spectres RMN et pour leurs discussions enrichissantes.

M. Dr. G. Tseupras pour la réalisation de spectres de masse et pour m'avoir beaucoup appris dans cette technique d'analyse.

Mme I. Huguenin pour la réalisation de l'analyse élémentaire.

MM. J.-L. Wolfender et A. Béguin, qui, par leur travaux de diplôme, ont contribué à cette recherche.

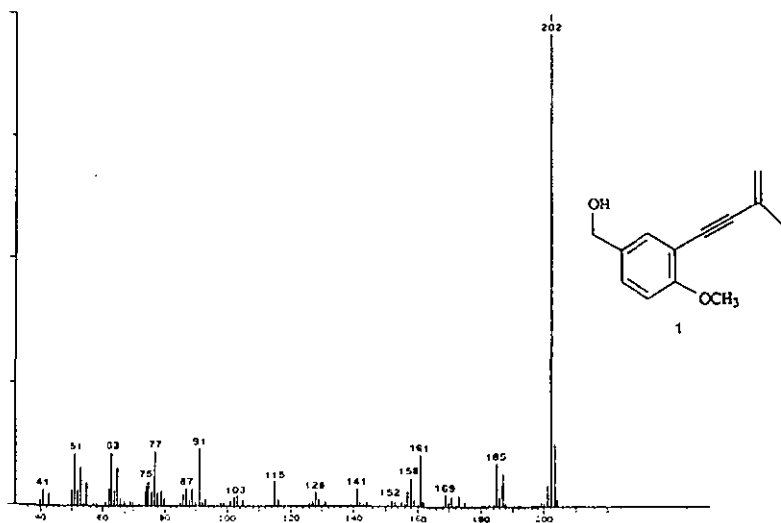
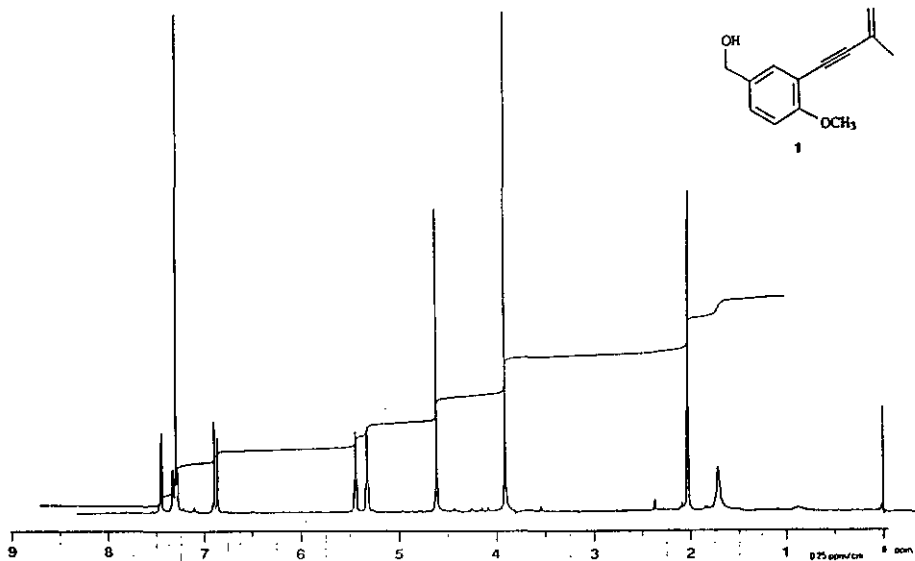
Mme. C. Pezzatti-Scheuermann, Mlle. M.-T. Camarda et M. S. Nydegger, qui, pendant leur stage de laborant ont réalisé une partie des travaux pratiques.

Je remercie enfin l'Etat de Neuchâtel de m'avoir confié un poste d'assistant et le "Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie" pour l'octroi d'une bourse.

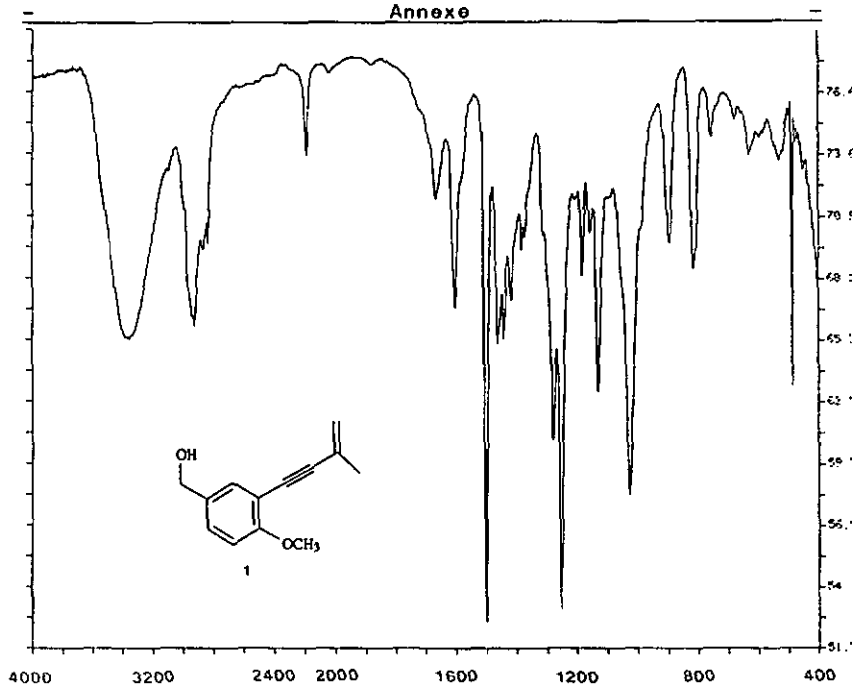
CHAPITRE 5.1.:

Spectres ^1H -RMN, SM et IR de l'alcool méthyox-4

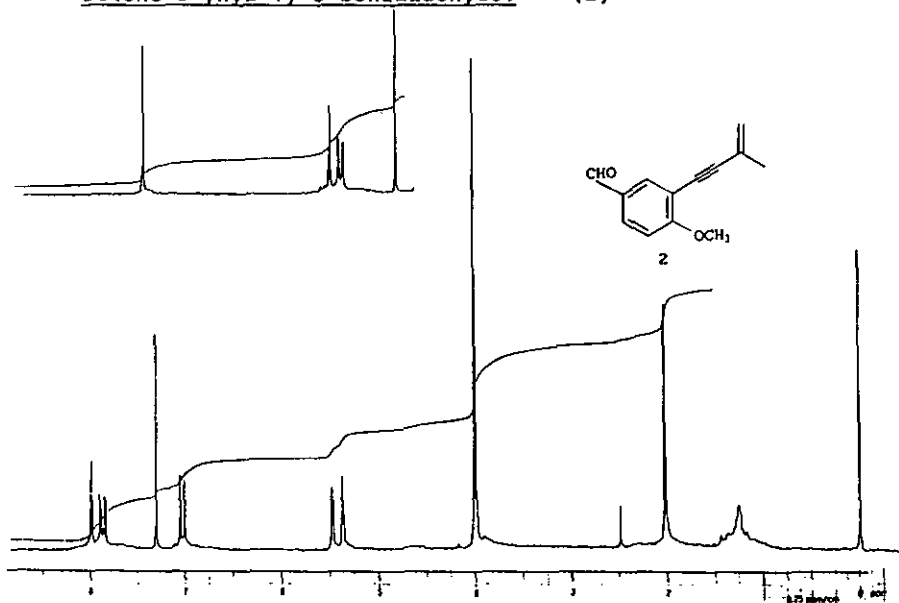
(méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzylique: (1)



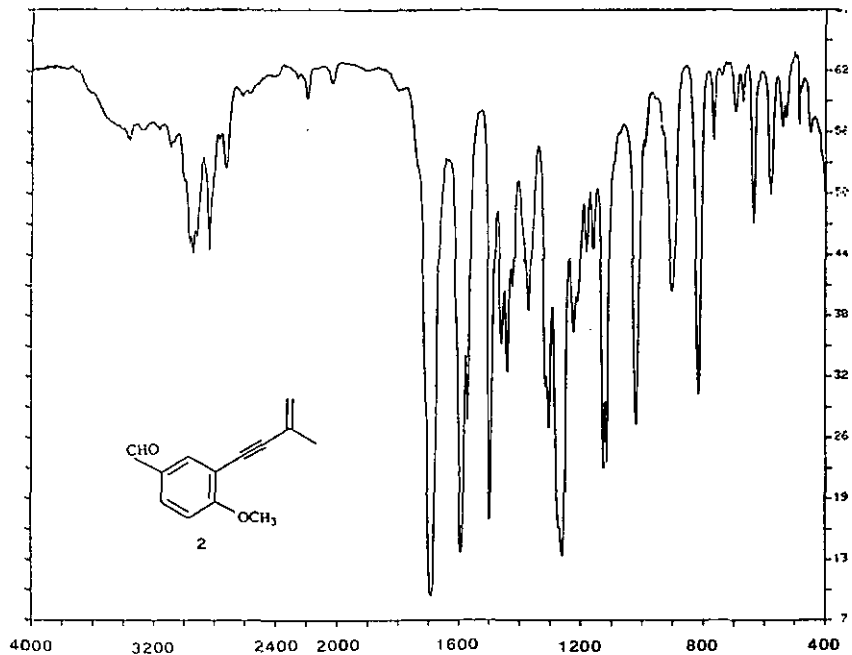
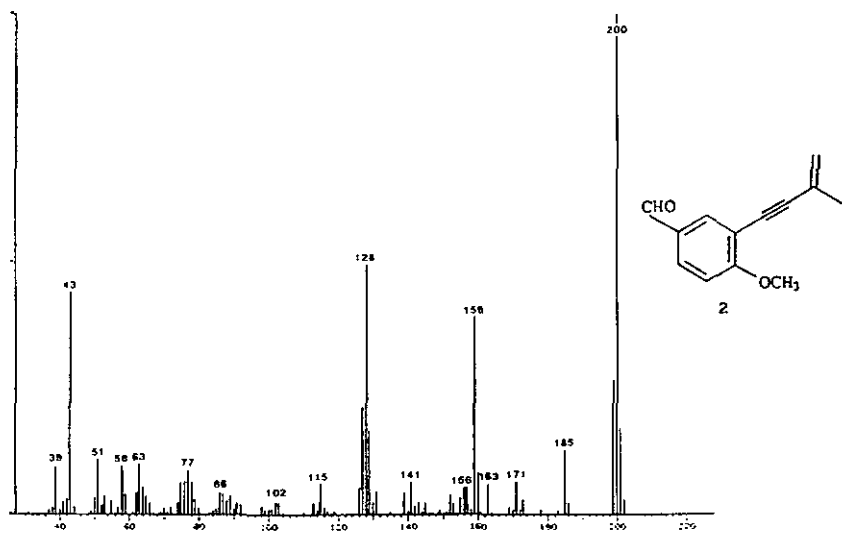
Annexe



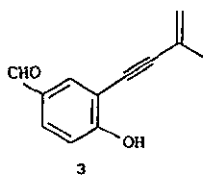
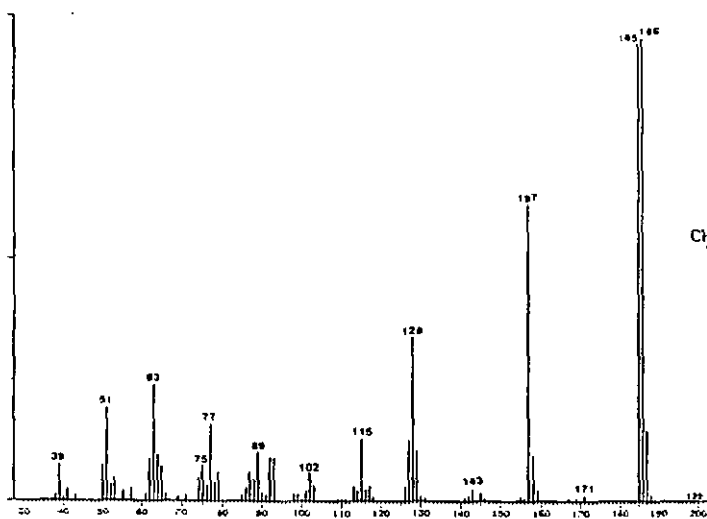
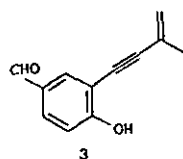
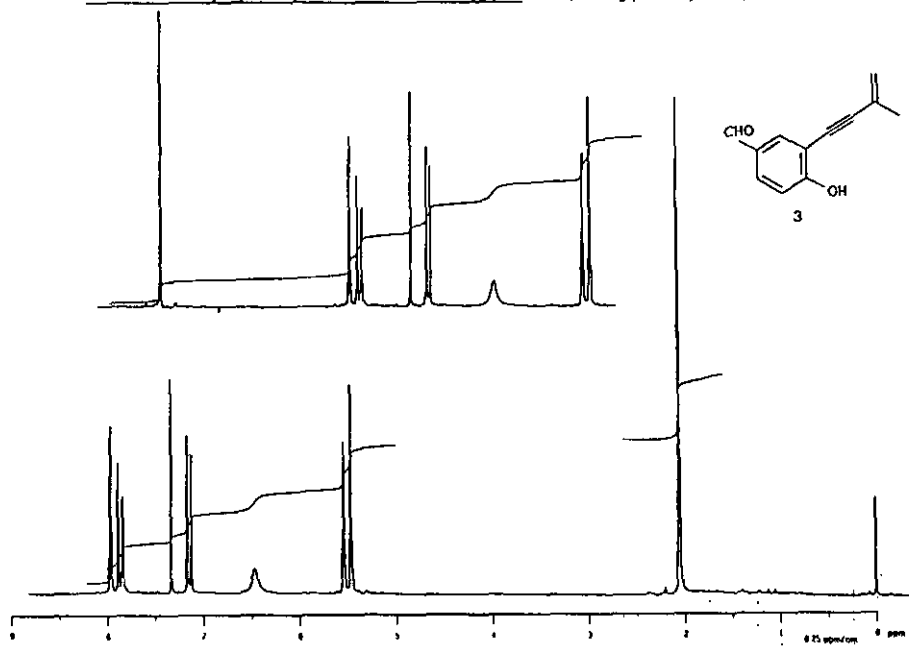
Spectres 1H-RMN, SM et IR du méthoxy-4 (méthyl-3
butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde: (2)



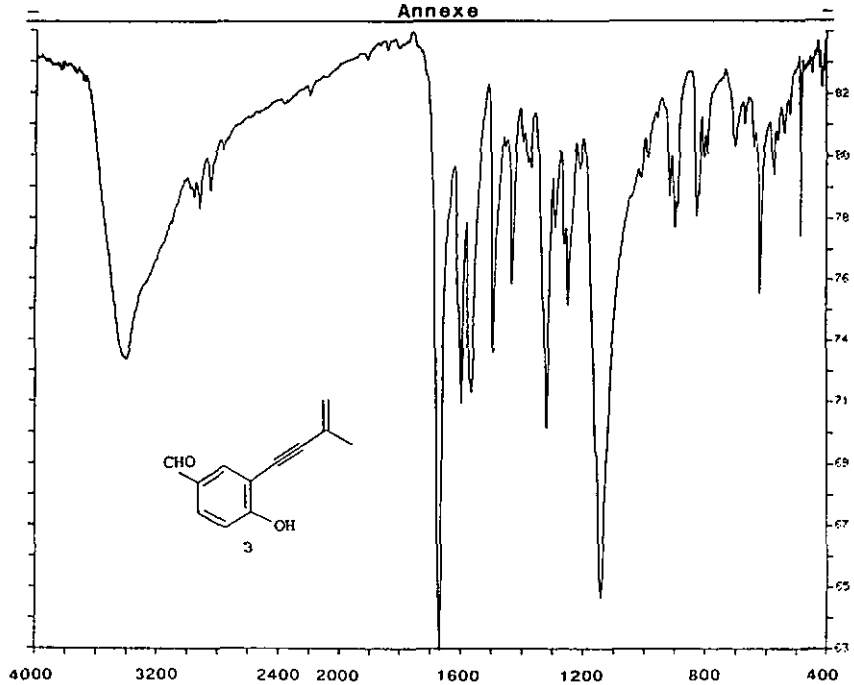
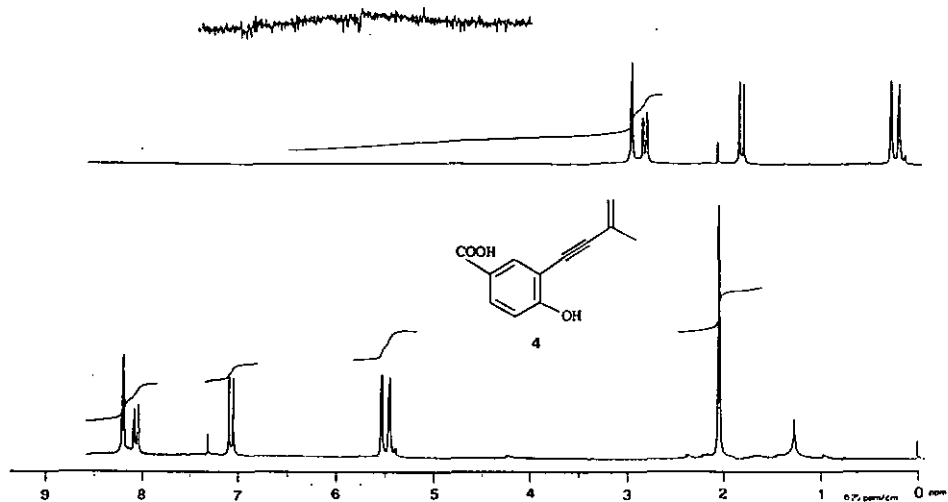
Annexe

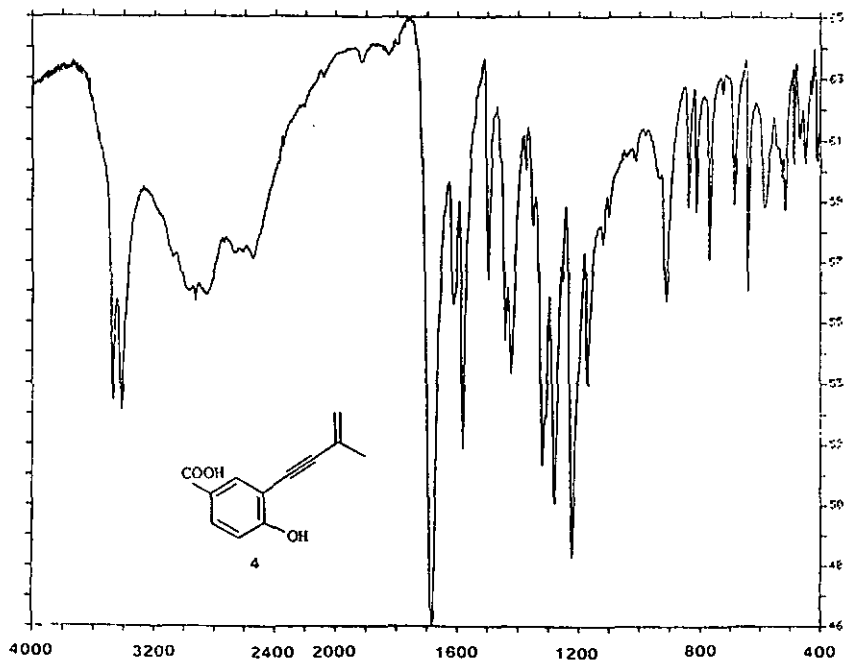
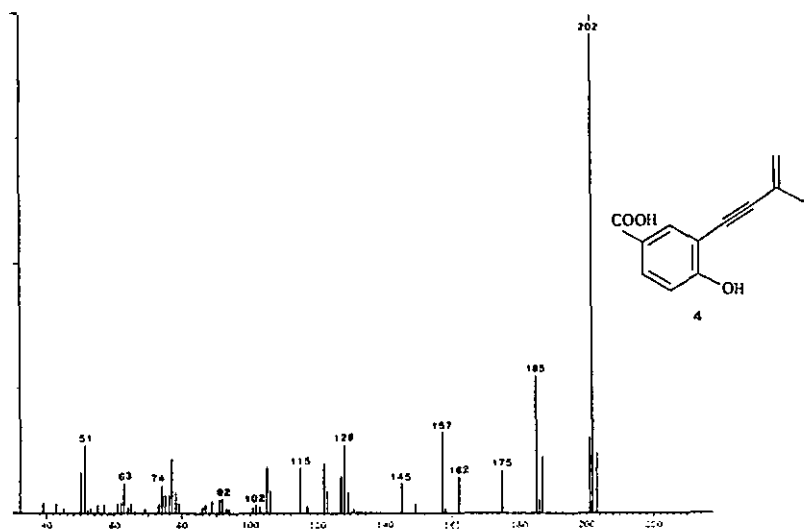


Spectres 1H-RMN, SM et IR de 1'hydroxy-4 (methyl-3
butène-3 ynyl-1)-3 benzaldéhyde: (Eutypine, 3)



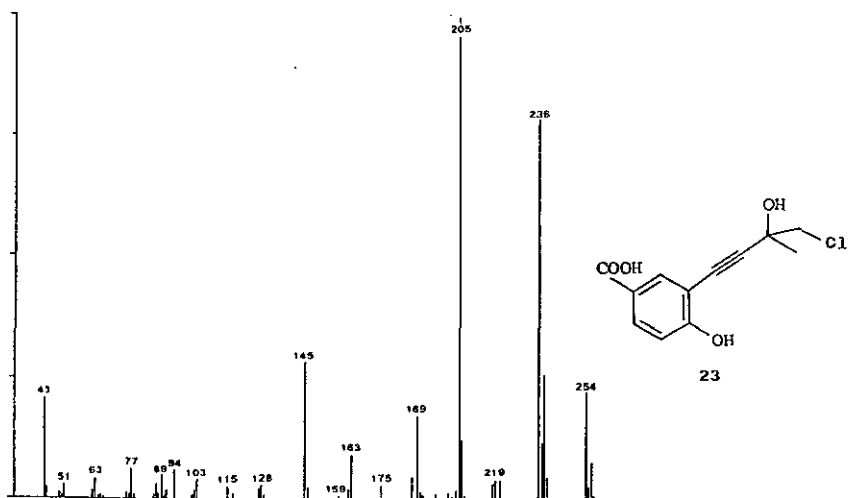
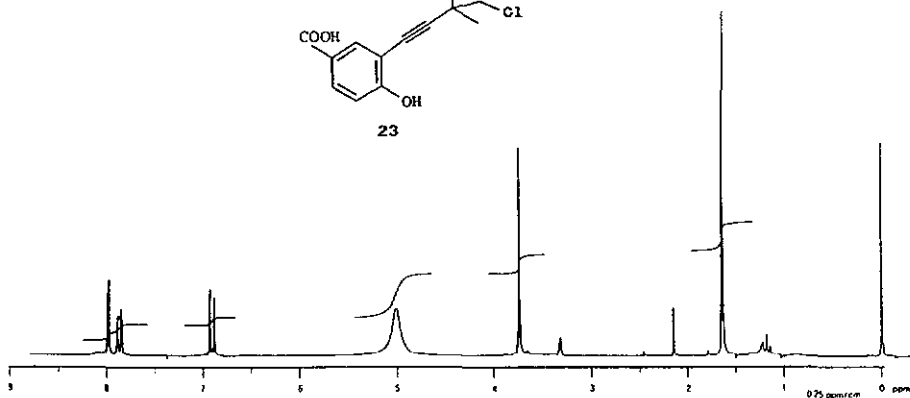
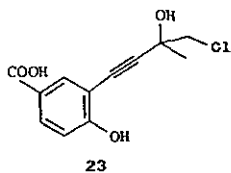
Annexe

CHAPITRE 5.2.:Spectres ^1H -RMN, SM et IR de l'acide hydroxy-4(méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzoïque: (4)

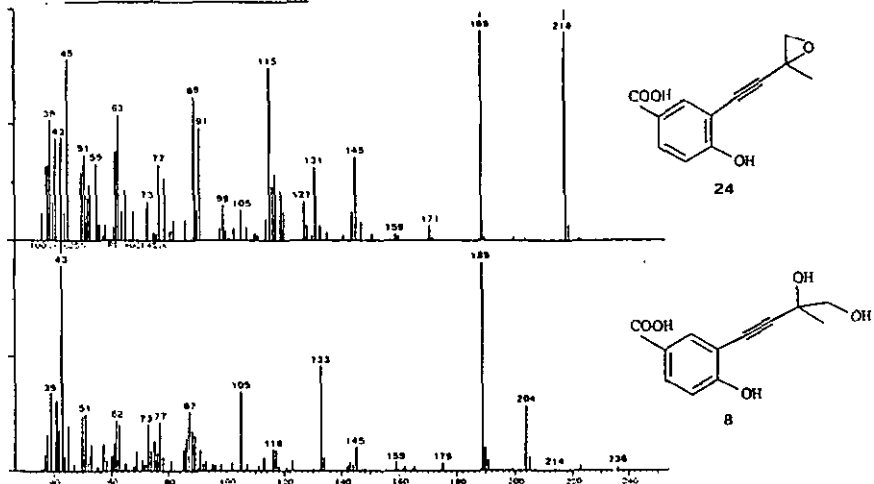


Annexe

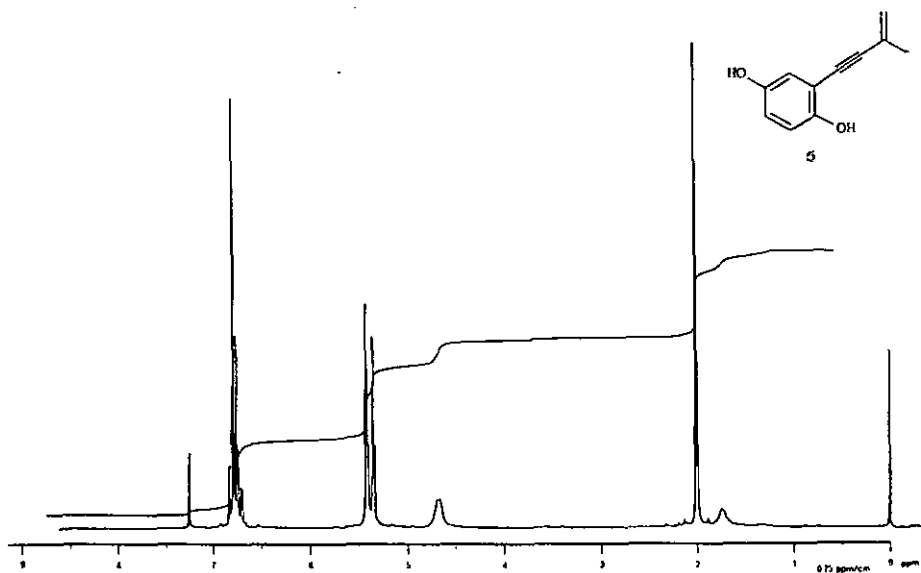
Spectres ^1H -RMN et SM de l'acide (+/-) hydroxy-4-hydroxy-3-méthyl-3-butynyl-1)-3-benzoïque: (23)



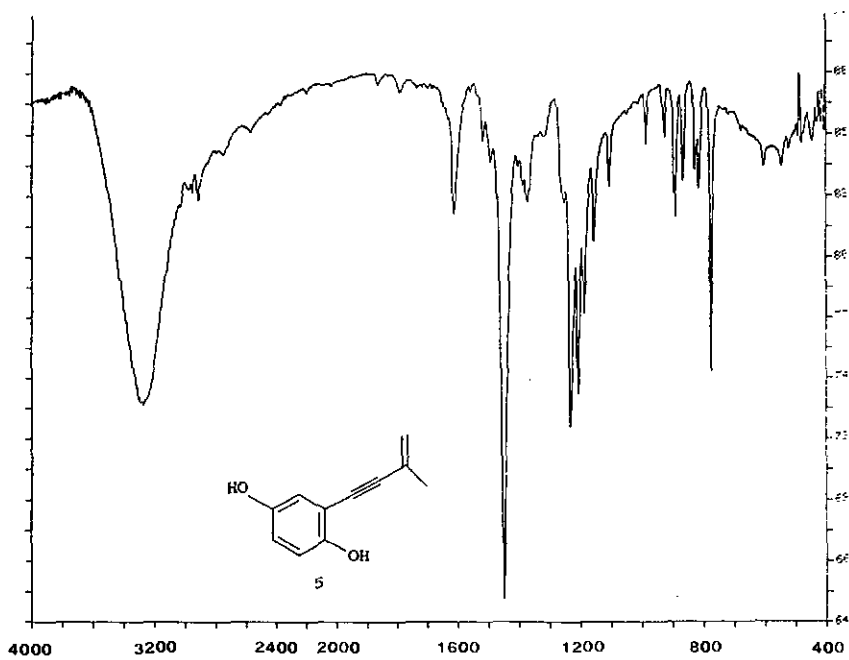
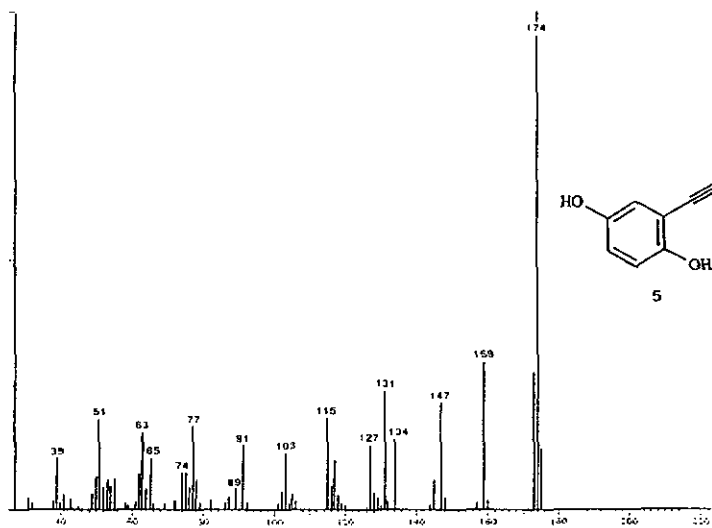
Spectre SM des produits d'hydrolyse de la chlorhydrine 23 :



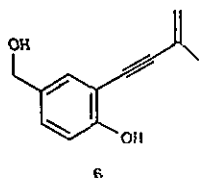
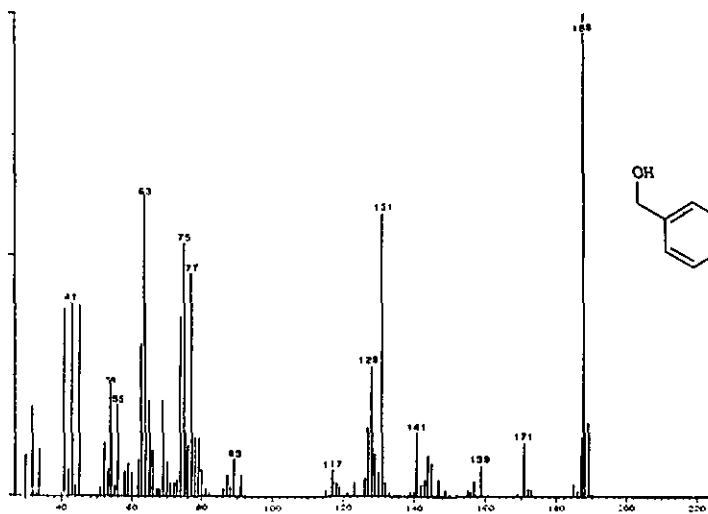
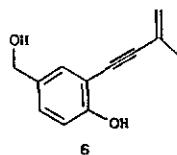
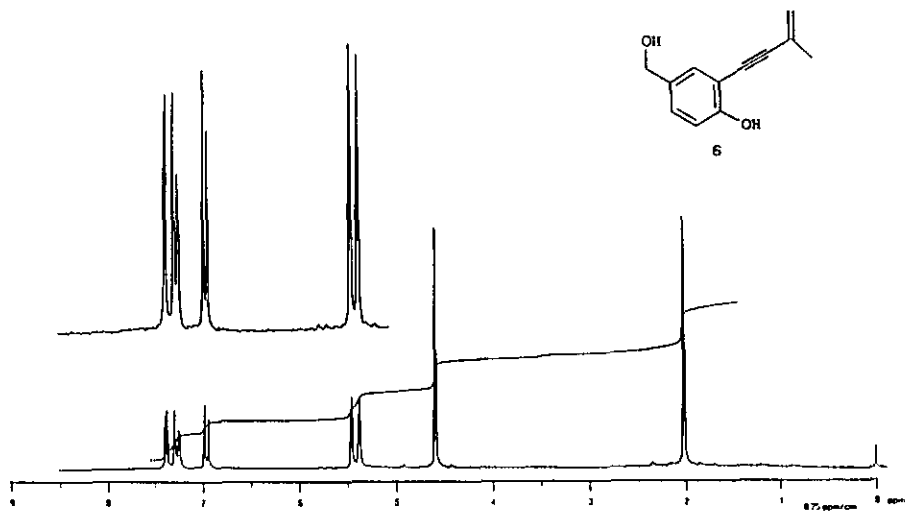
Spectres 1H-RMN, SM et IR de l'hydroxy-4 (méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-2 phénol: (Siccayne, 5)



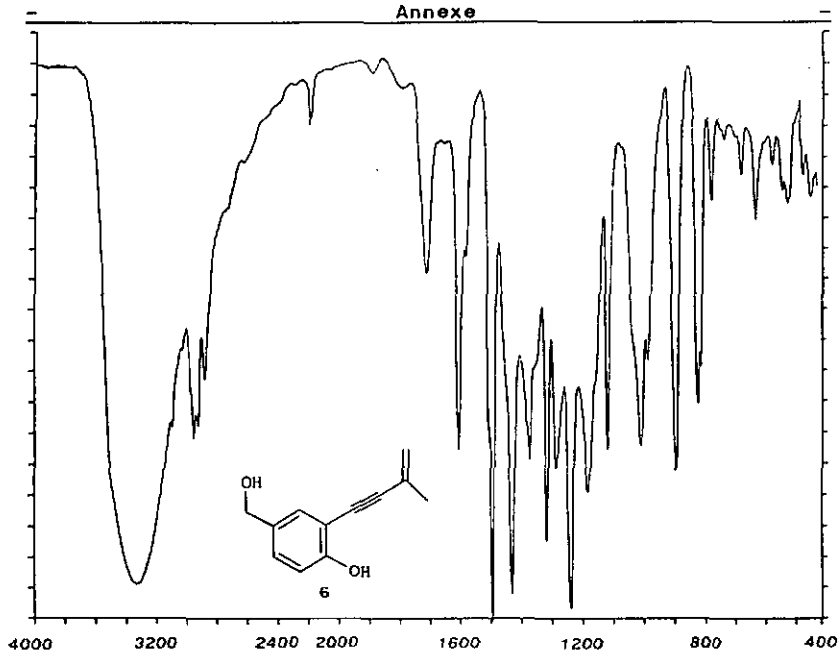
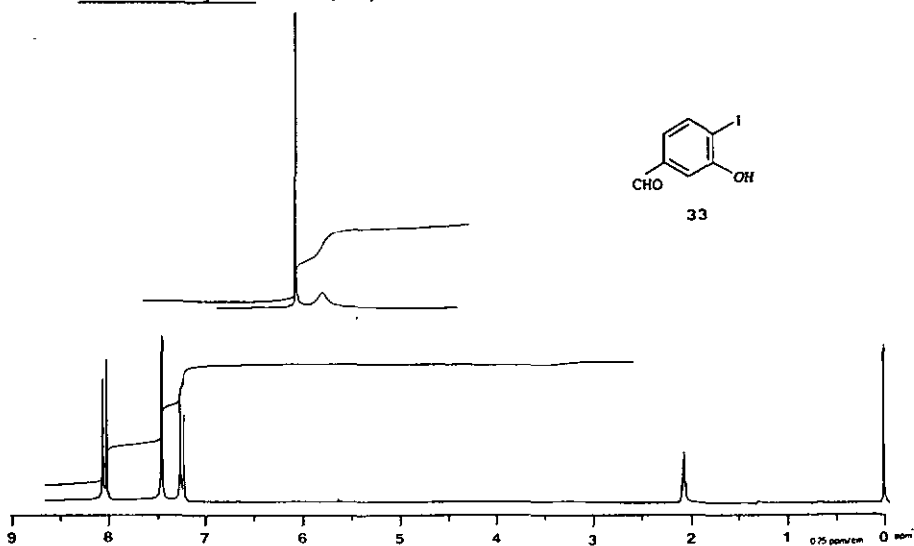
Annexe

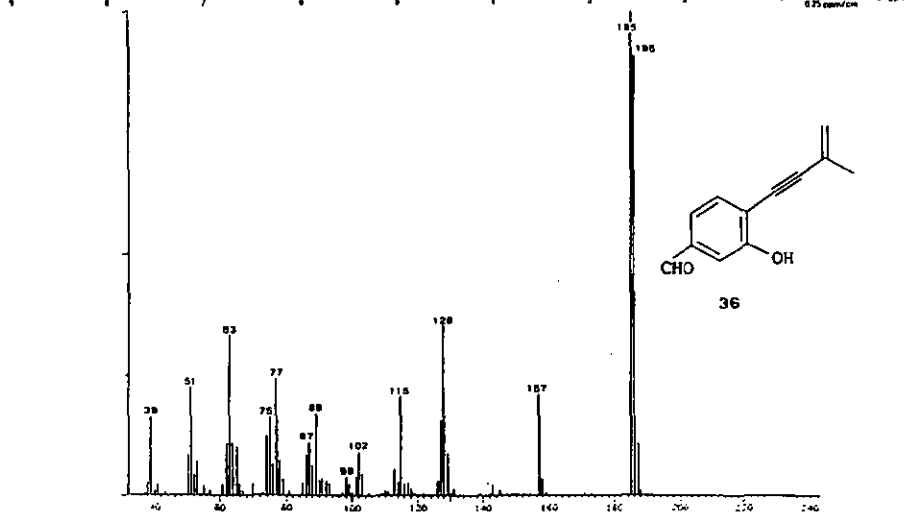


Spectres ^1H -RMN, SM et IR de l'alcool hydroxy-4
(méthyl-3 butène-3 ynyl-1)-3 benzylrique: (6)



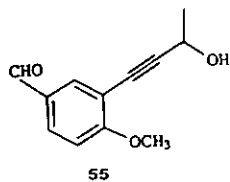
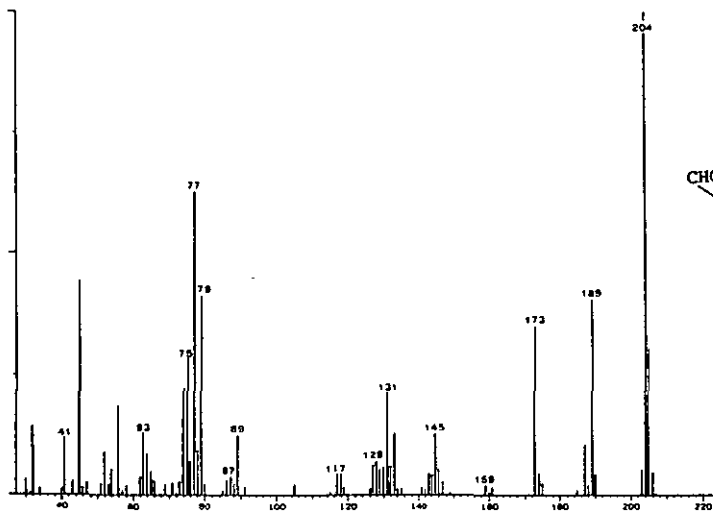
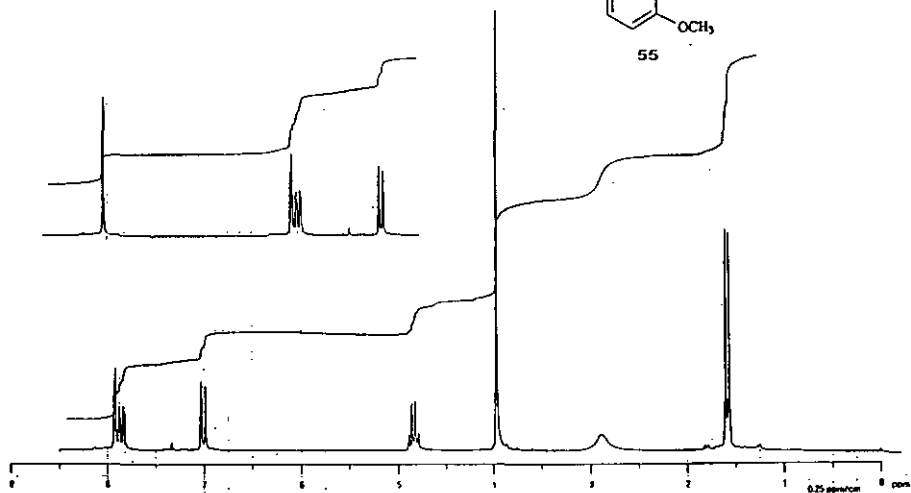
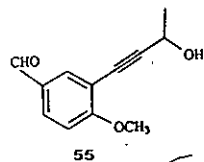
Annexe

CHAPITRE 5.3.:Spectre 1H-RMN de l'hydroxy-3 iodo-4benzaldéhyde: (33)

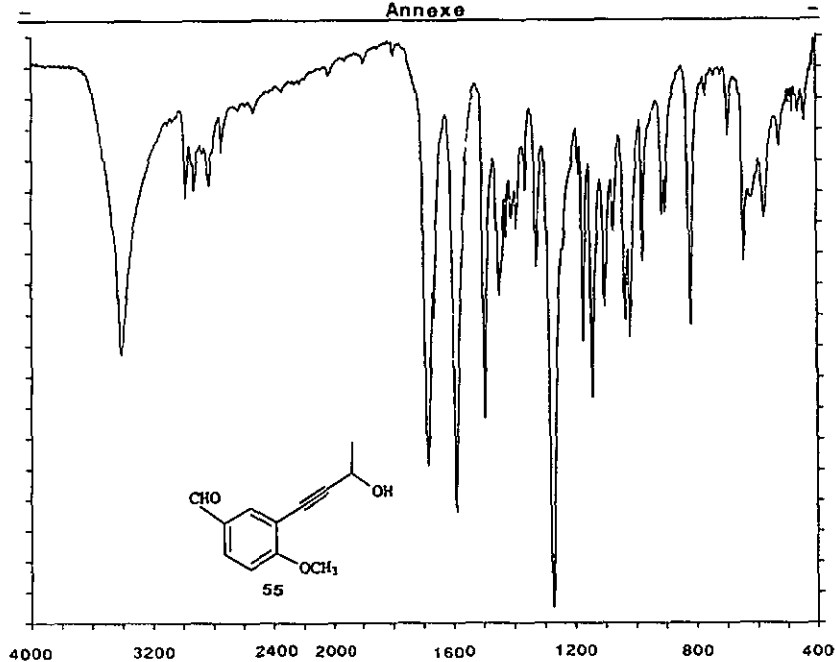
CHAPITRE 5.5. :**Spectres ^1H -RMN et SM de l'hydroxy-5 (méthyl-3****butène-3 vinyl-1)-4 benzaldéhyde: (Isoeotypine, 36)**

Spectres 1H-RMN, SM et IR du (+/-) méthoxy-4

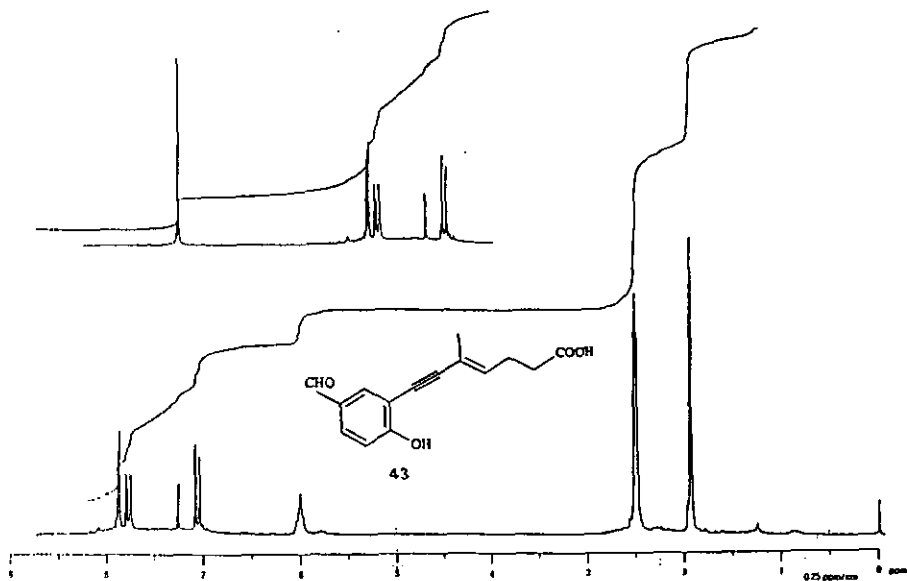
(hydroxy-3 butynyl-1)-3 benzaldéhyde: (55)



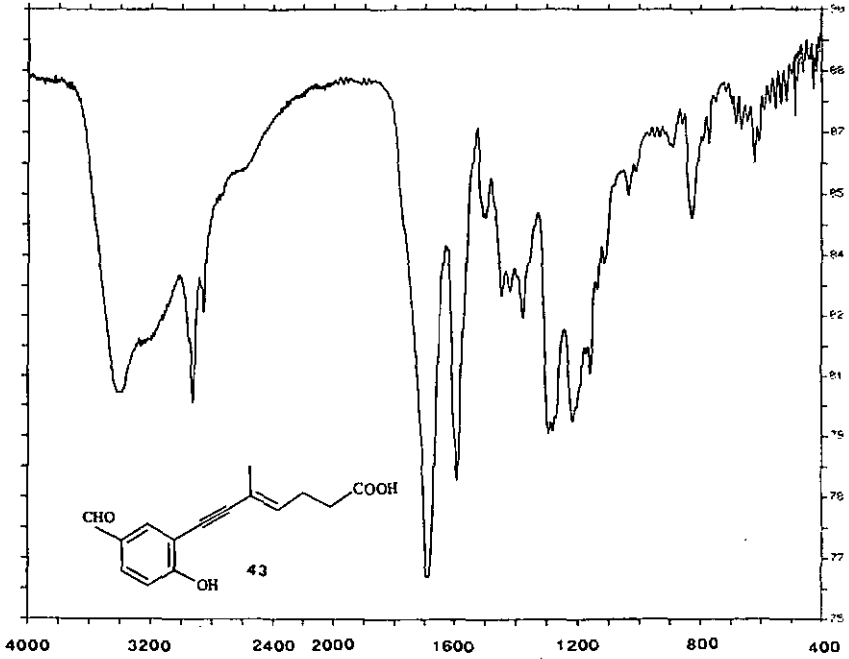
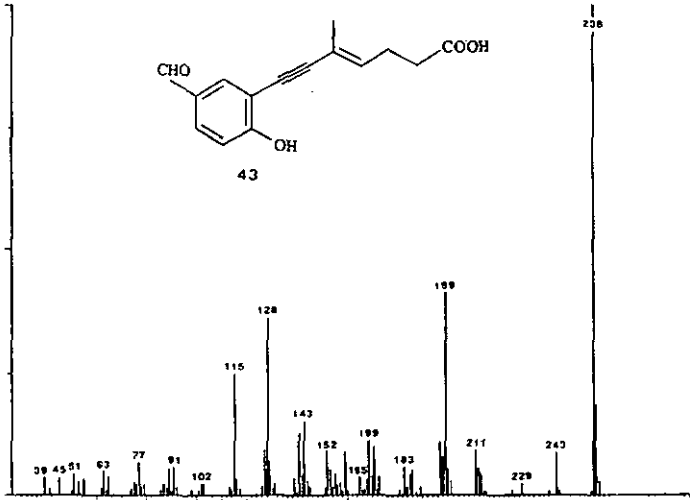
Annexe

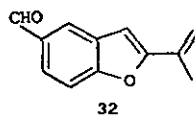
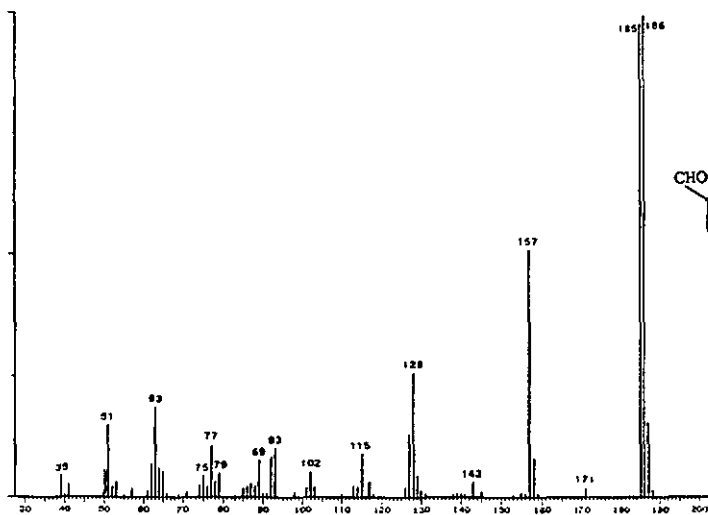
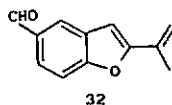
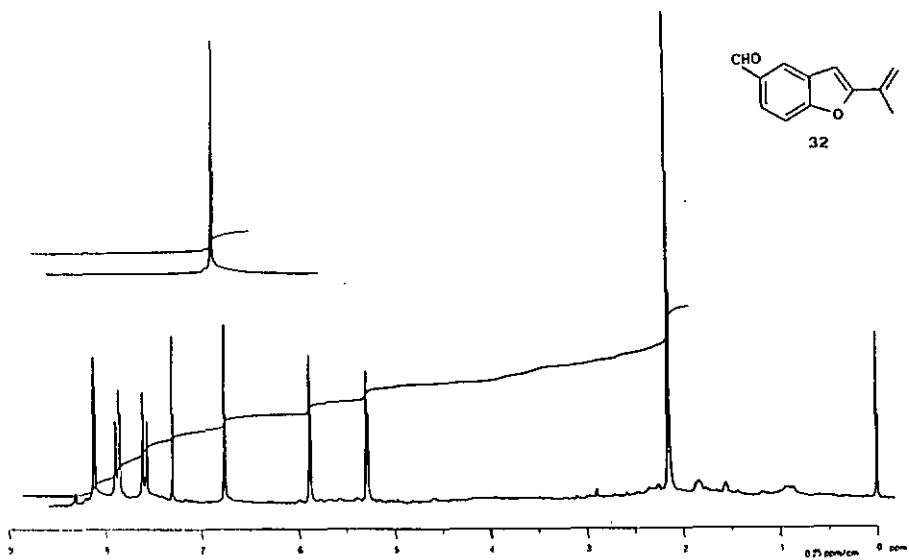


Spectres 1H-RMN, SM et IR de l'hydroxy-6 méthyl-6
hexène-3 vnyl-1)-3 benzaldéhyde: (Pseudo-eutypine, 43)

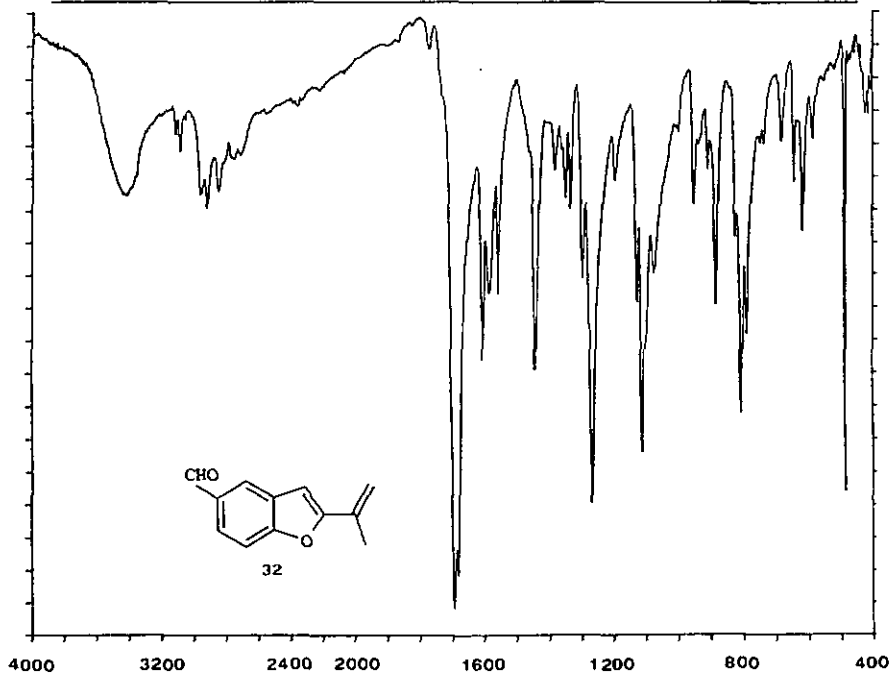
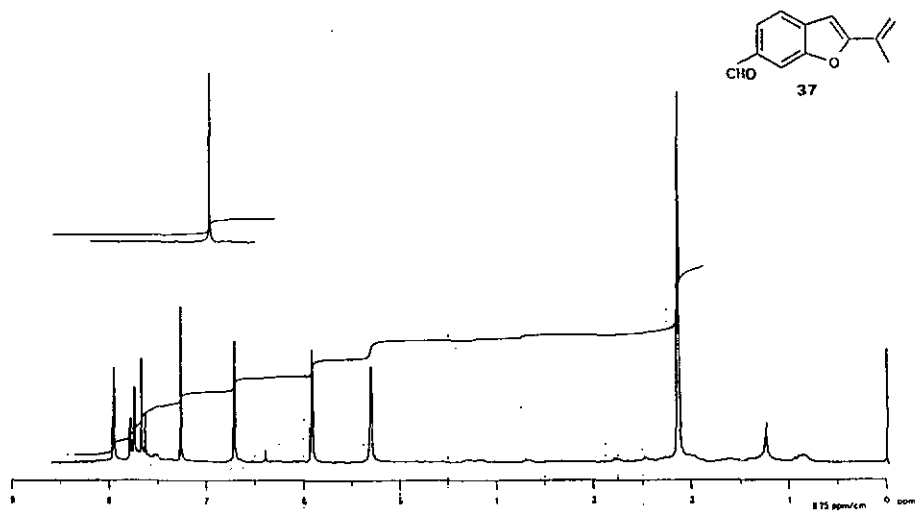


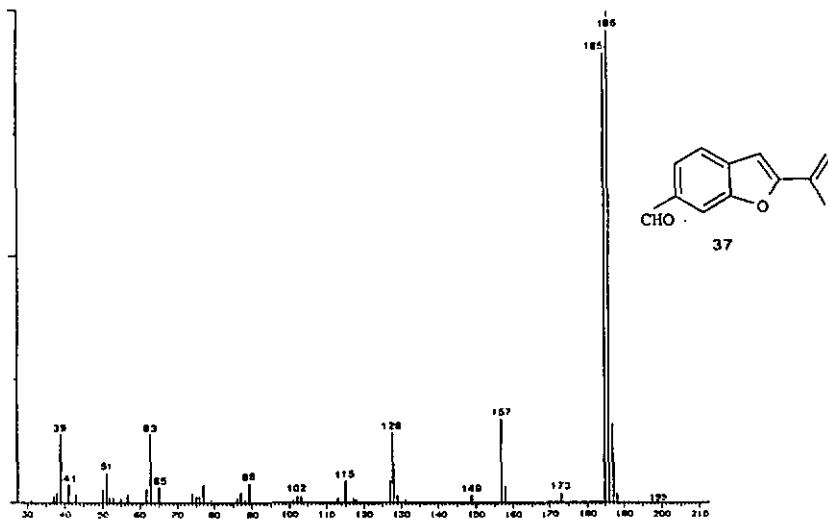
Annexe



CHAPITRE 5.6.:**Spectres ^1H -RMN, SM et IR de l'isopropényl-2****formyl-5 benzofurène: (32)**

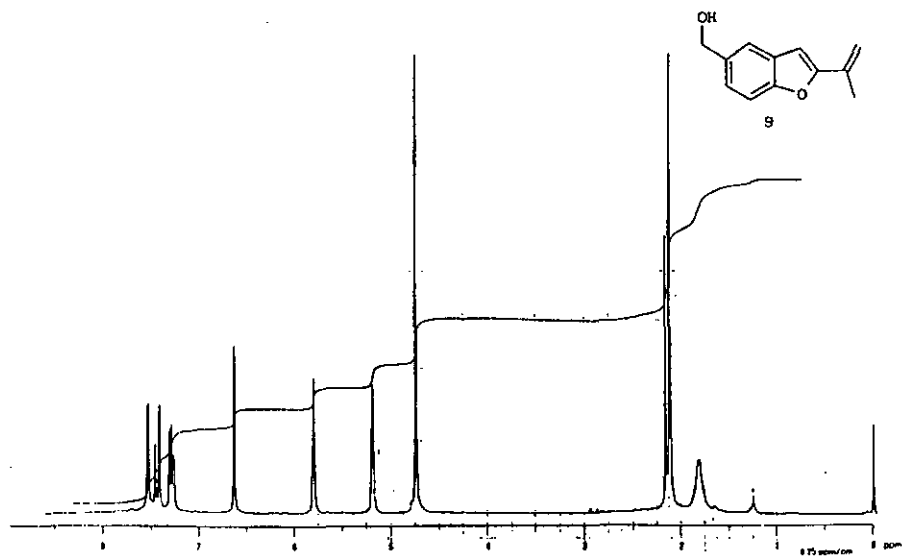
Annexe

Spectres 1H-RMN et SM de l'isopropényl-2 formyl-6benzofurane: (37)

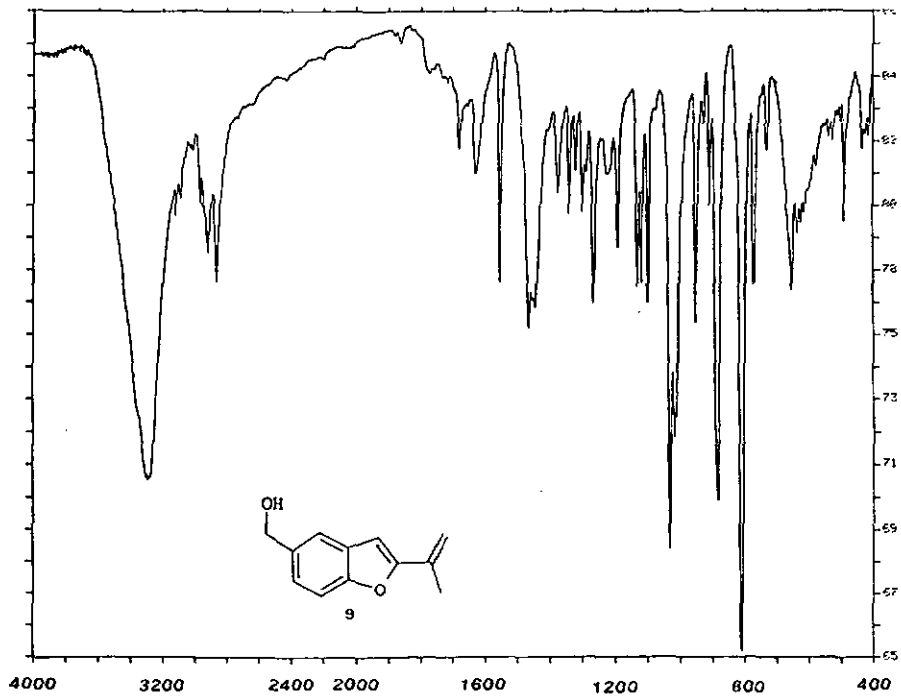
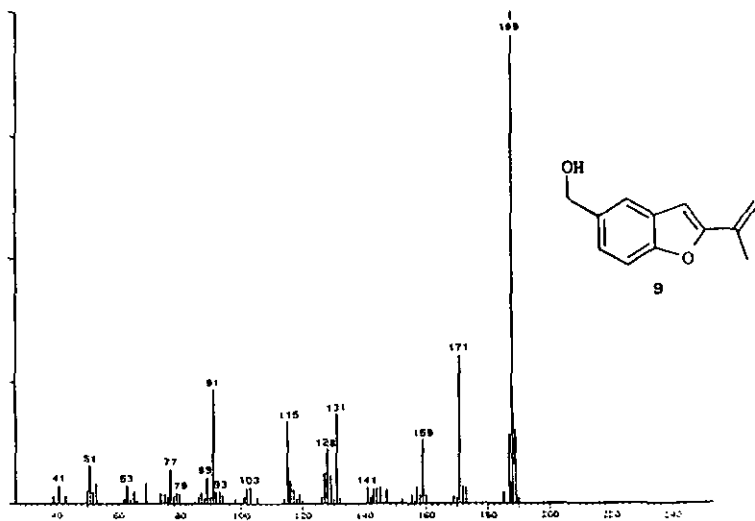


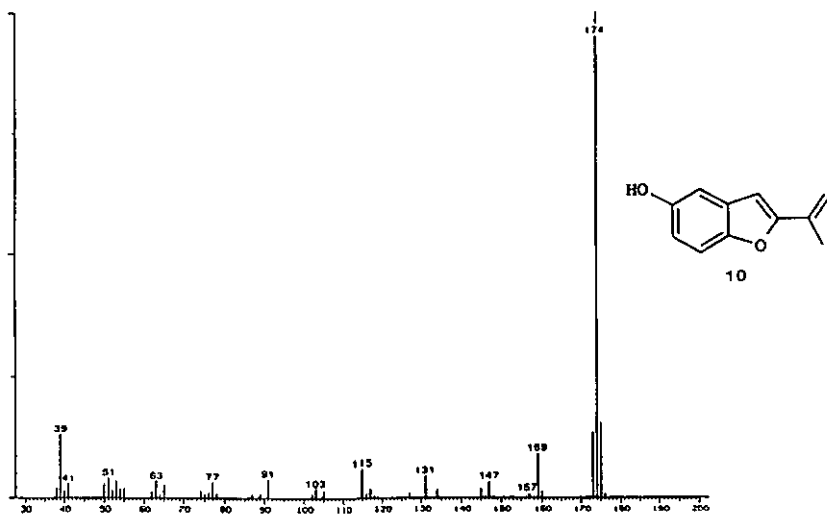
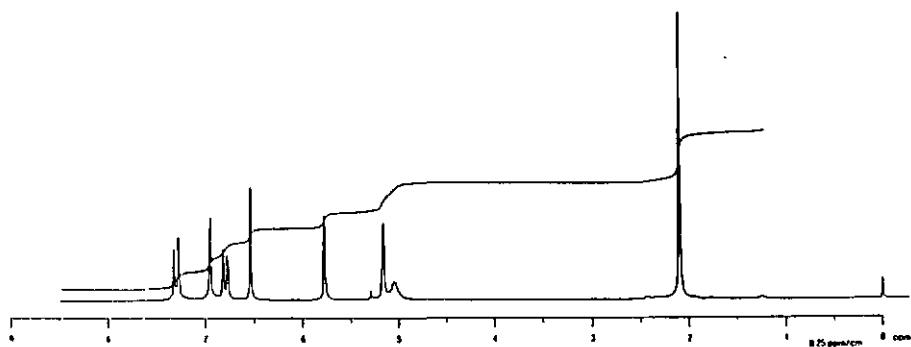
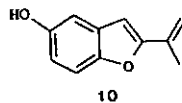
Spectres 1H-RMN, SM et IR de l'isopropényl-2

hydroxyméthyl-5 benzofurène: (9)

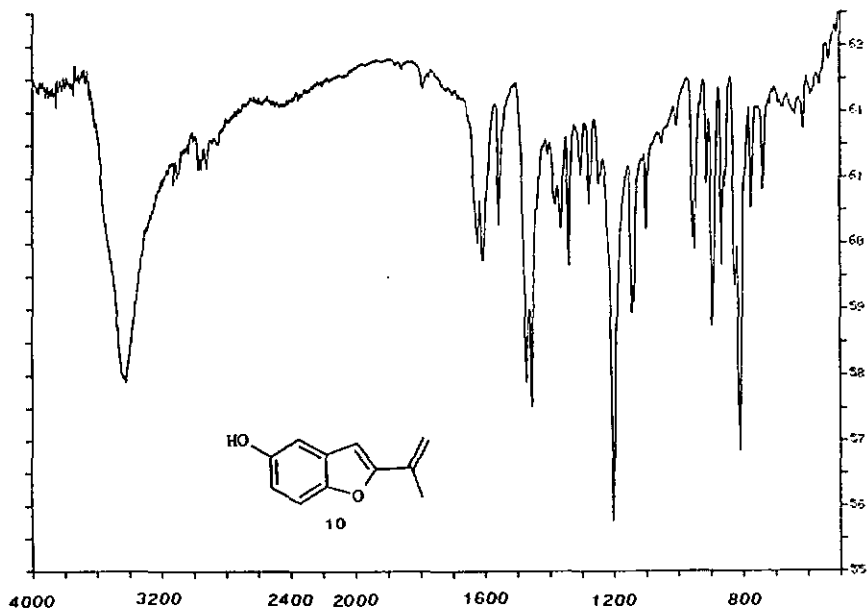
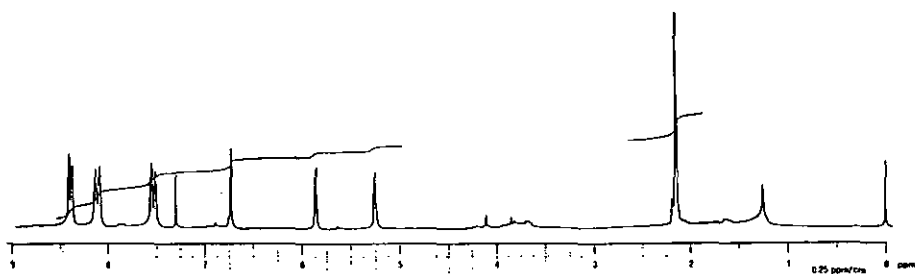
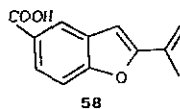


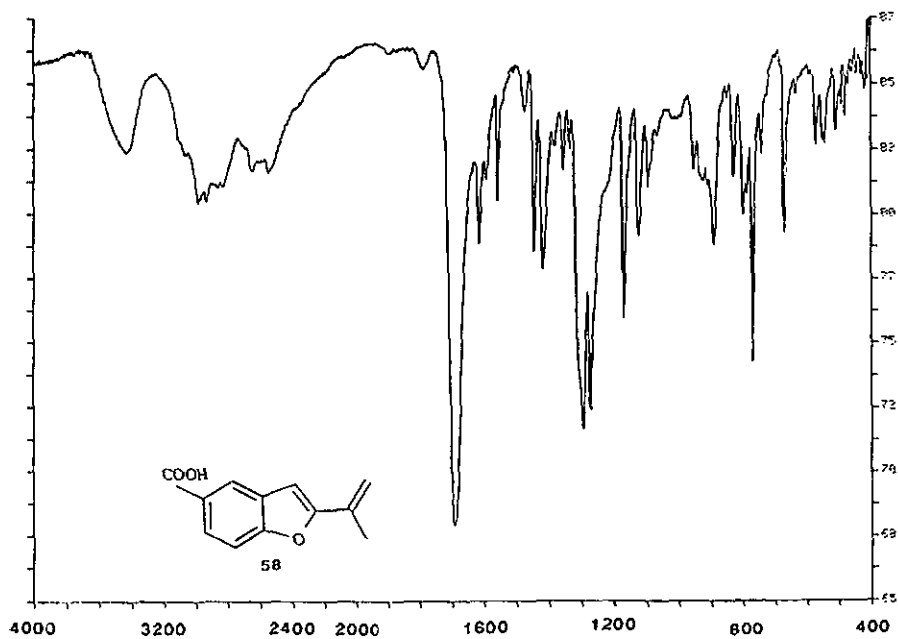
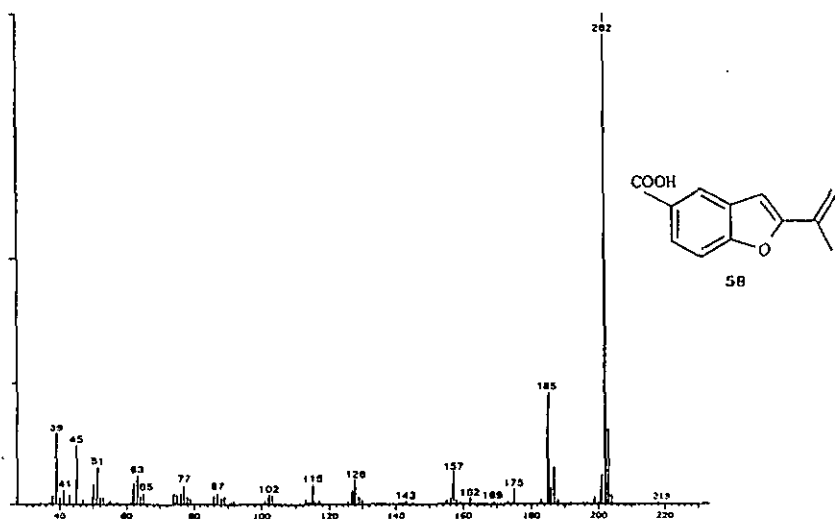
Annexe



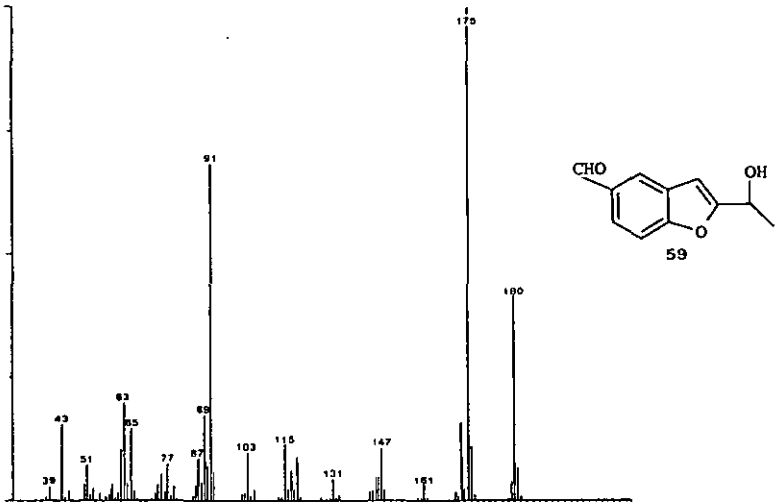
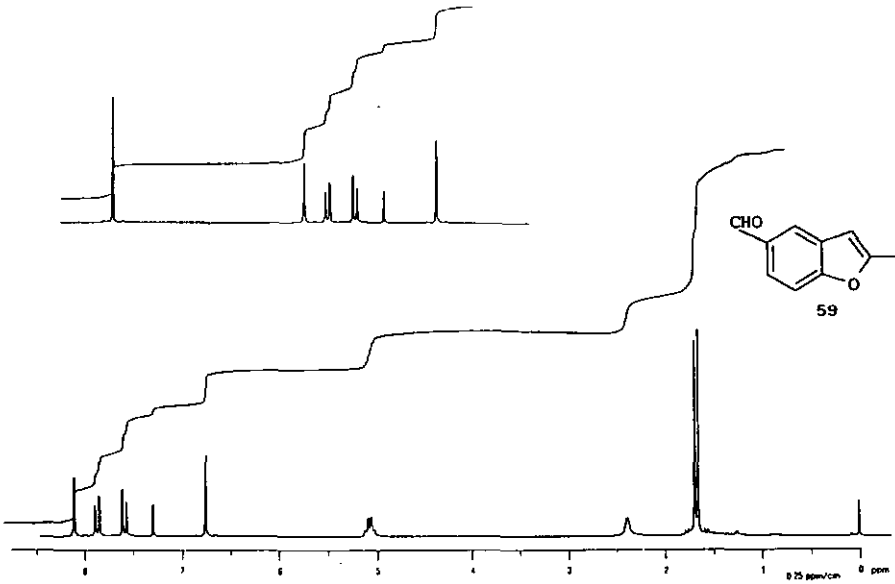
Spectres ^1H -RMN, SM et IR de l'isopropényl-5hydroxy-5 benzofurane: (10)

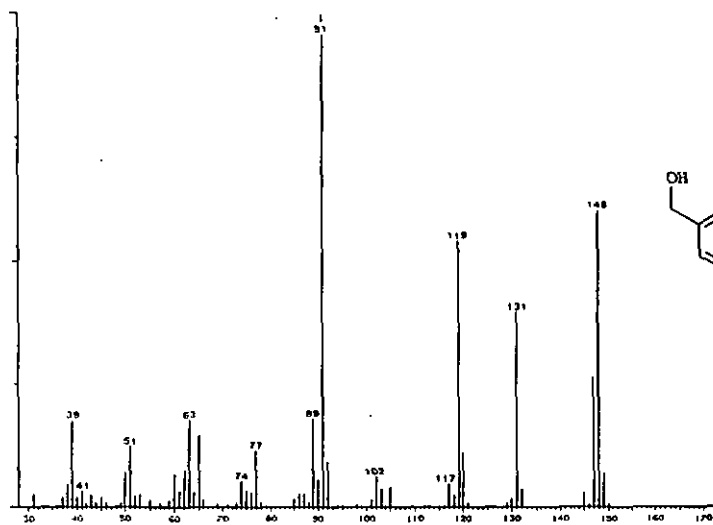
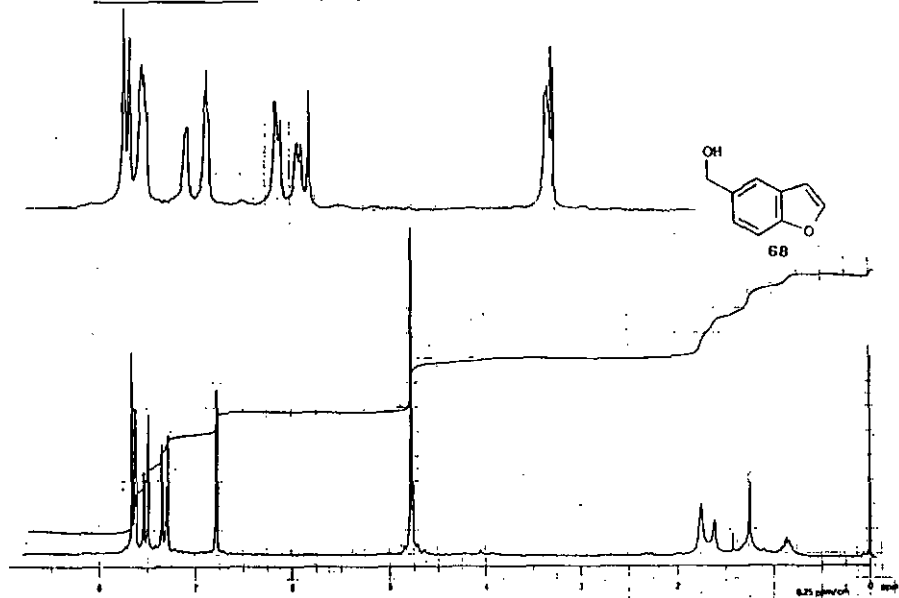
Annexe

Spectres 1H-RMN, SM et IR de l'isopropényl-2carboxy-5 benzofurane: (58)

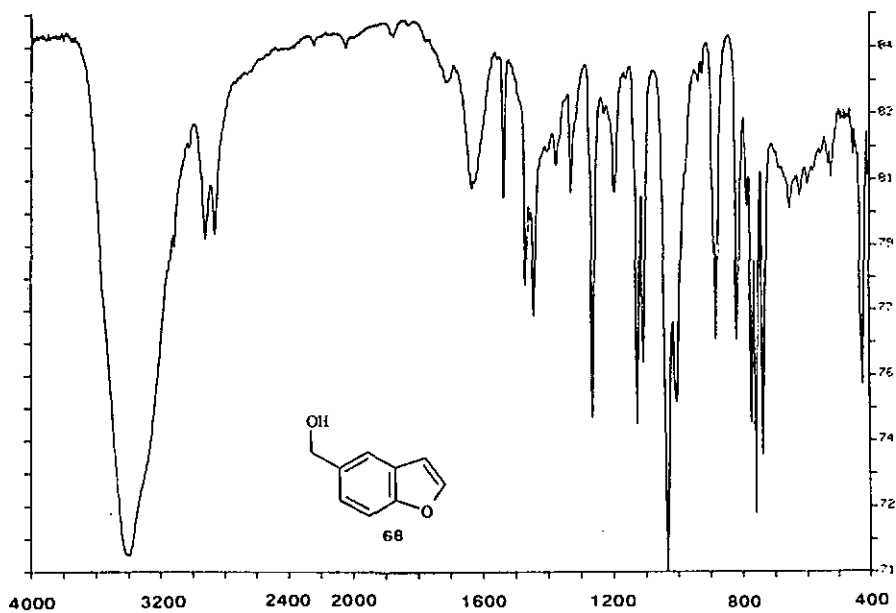


Spectres 1H-RMN et SM du (+/-) (hydroxy-1 éthyl)-2
formyl-5 benzofurane: (59)



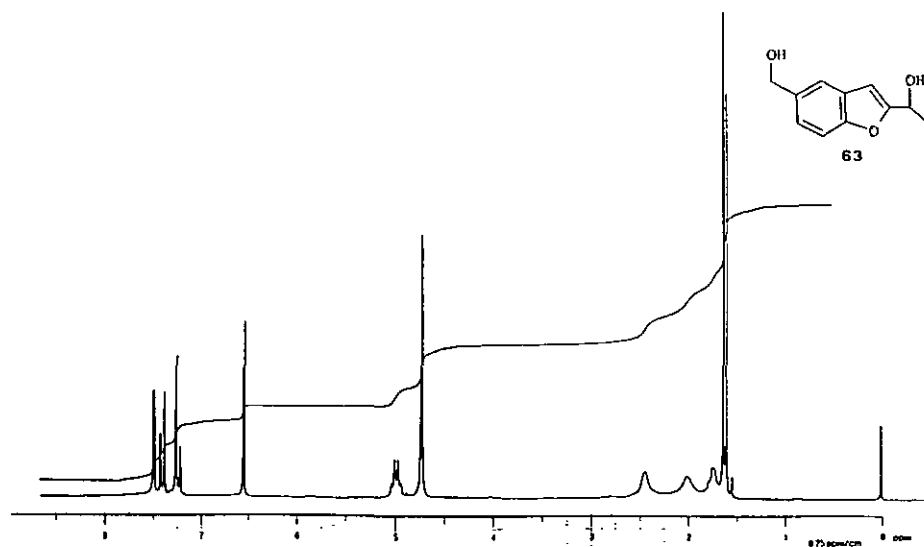
CHAPITRE 5.7.:**Spectres ^1H -RMN, SM et IR de l'hydroxyméthyl-5****benzofurène: (68)**

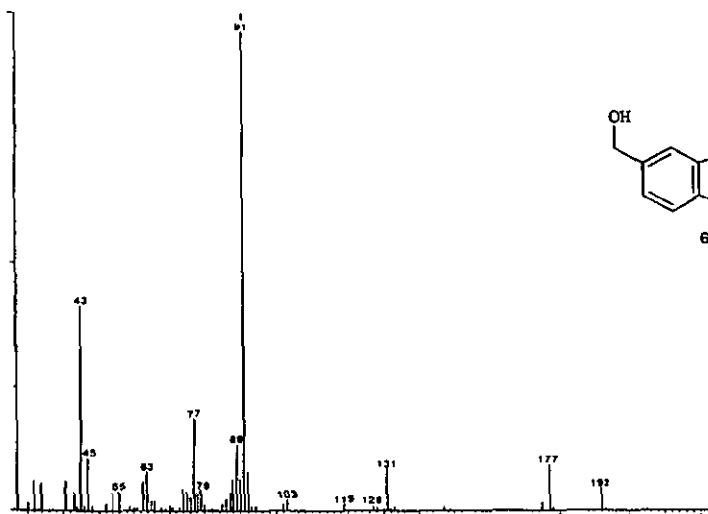
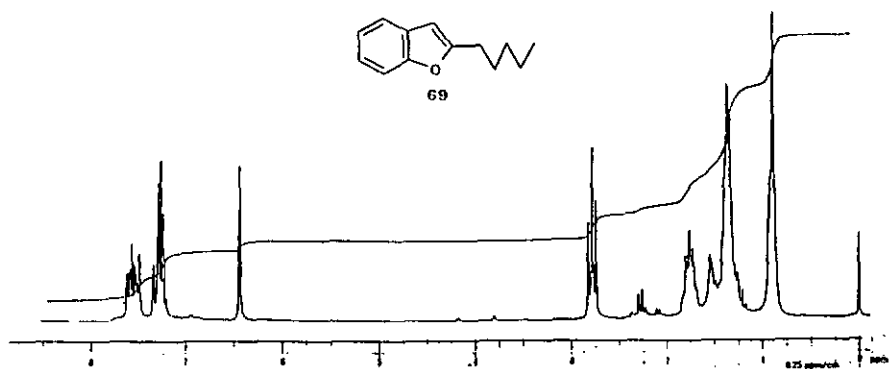
Annexe



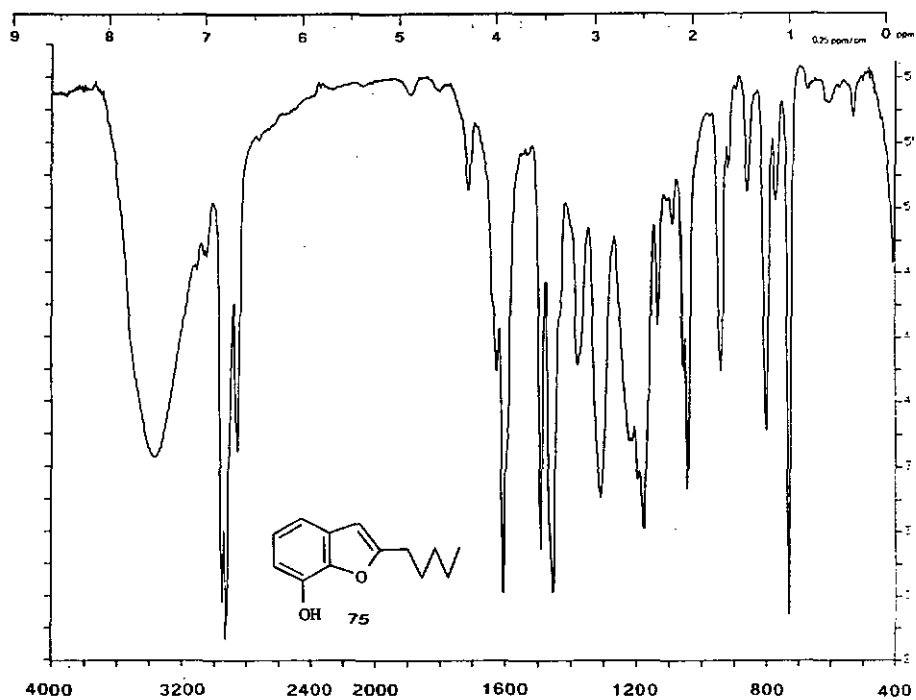
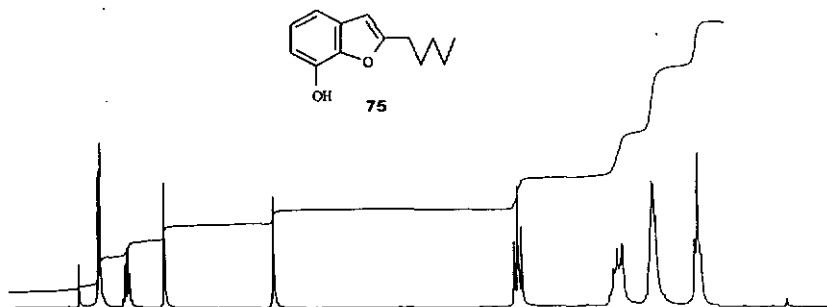
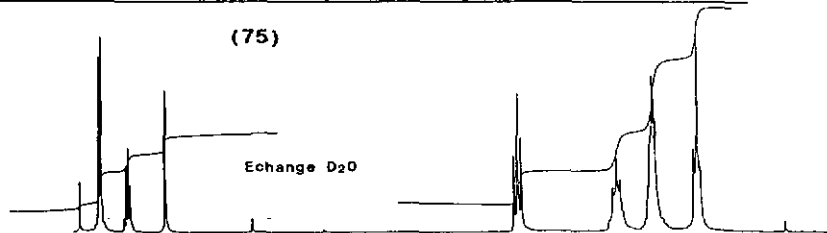
Spectres ¹H-RMN et SM du (+/-) hydroxyméthyl-5

(hydroxy-1 éthyl)-2 benzofurane: (63)



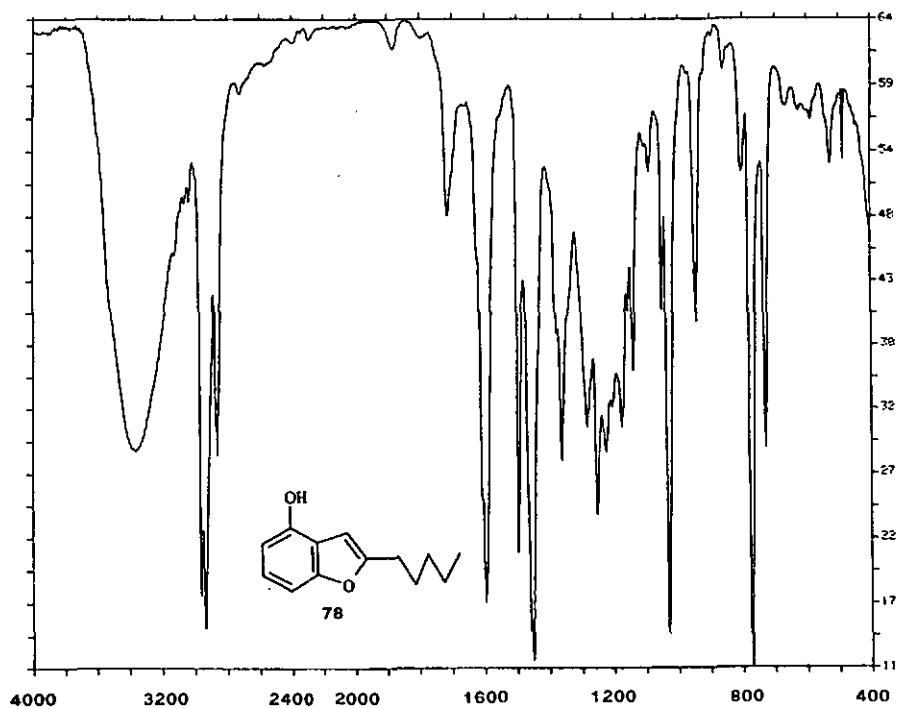
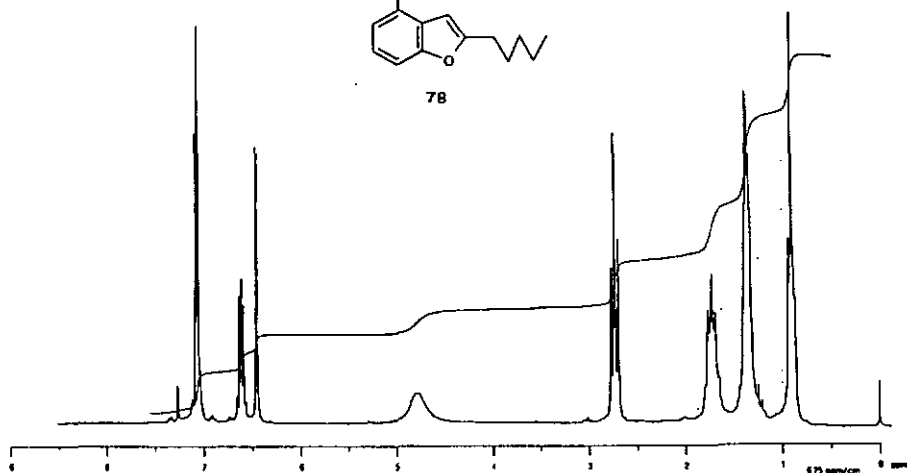
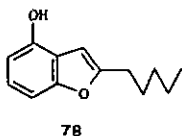
**CHAPITRE 5.8. :****Spectre 1H-RMN du pentyl-2 benzofurane: (69)**

Annexe

Spectres ^1H -RMN et IR du pentyl-2 hydroxy-7 benzofurane:

Spectres 1H-RMN et IR du pentyl-2 hydroxy-4 benzofurène:

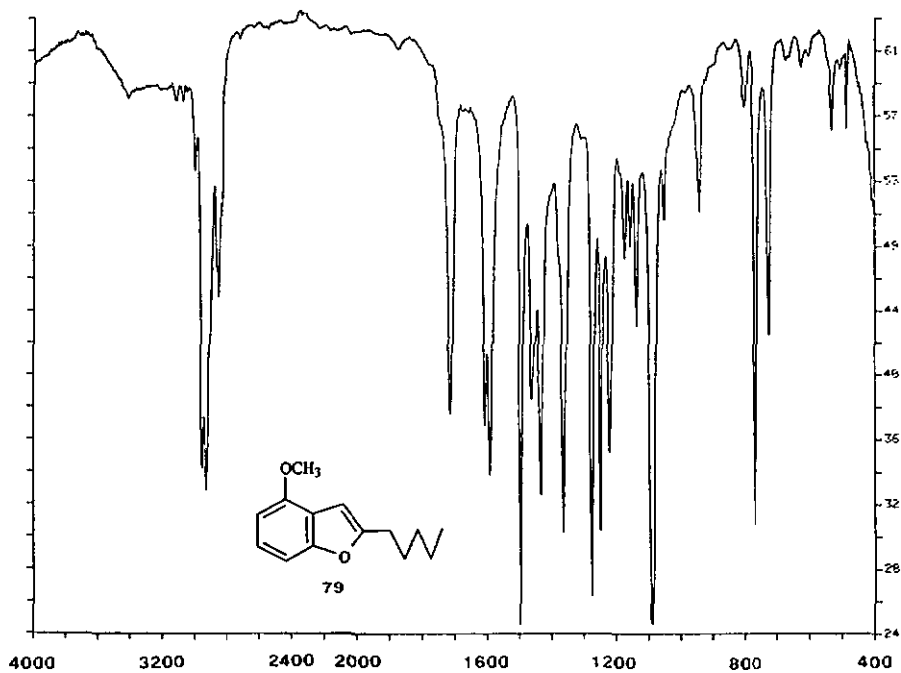
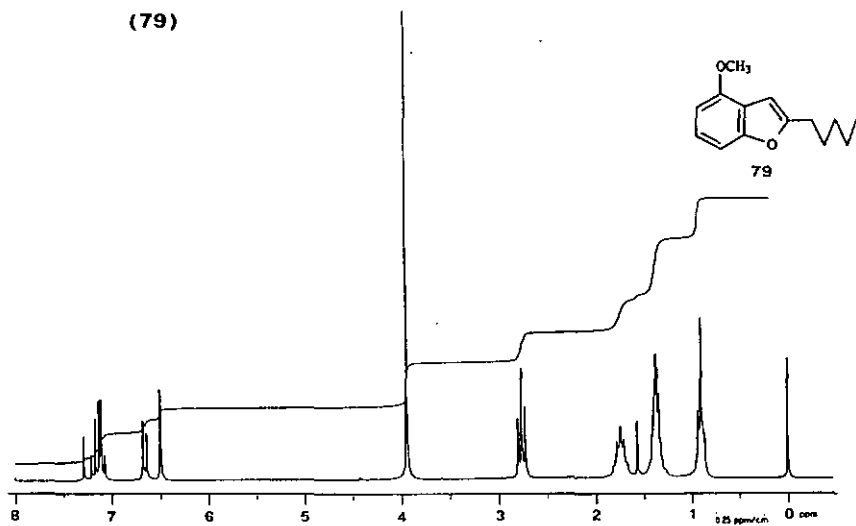
(78)

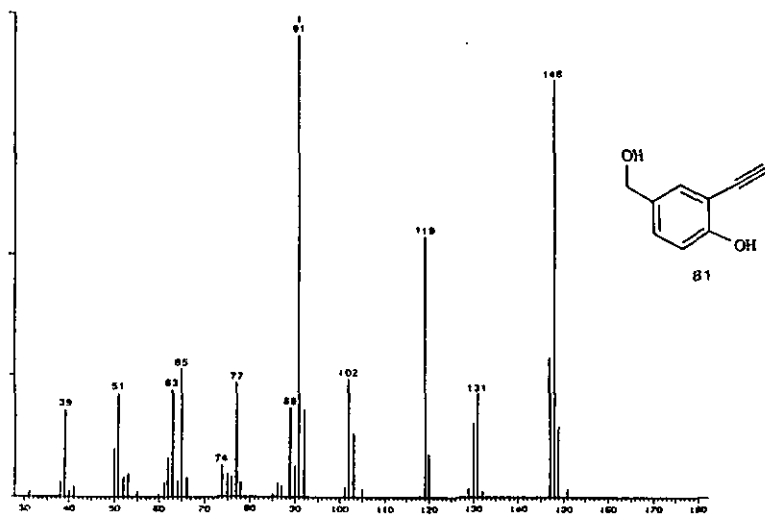
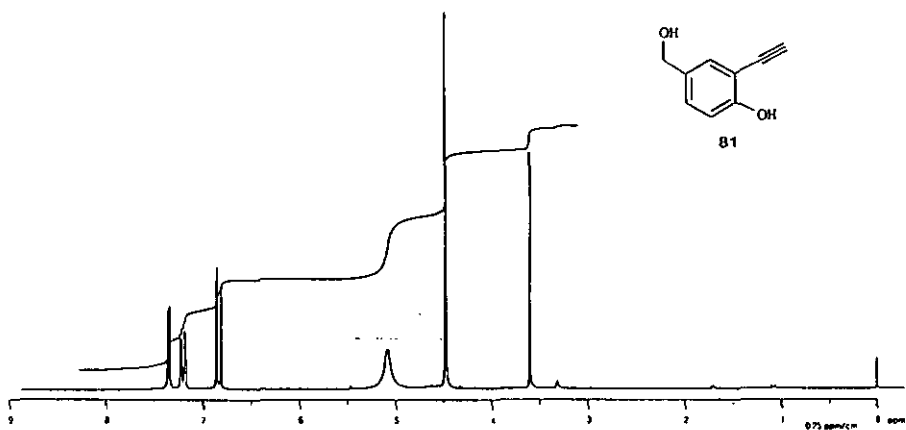


Annexe

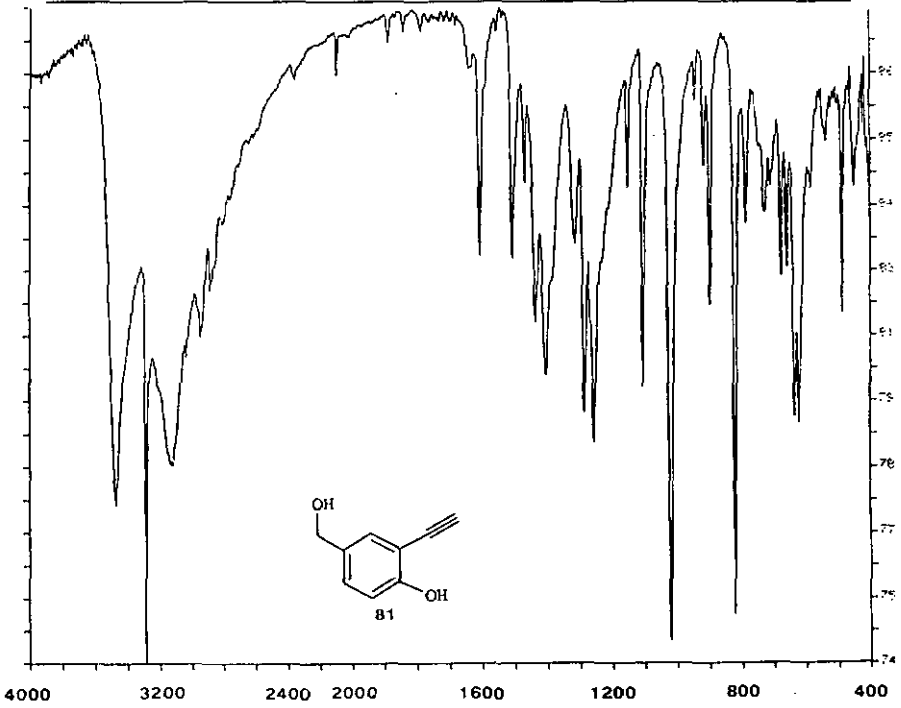
Spectres 1H-RMN et IR du pentyl-2 méthoxy-4 benzofurène:

(79)



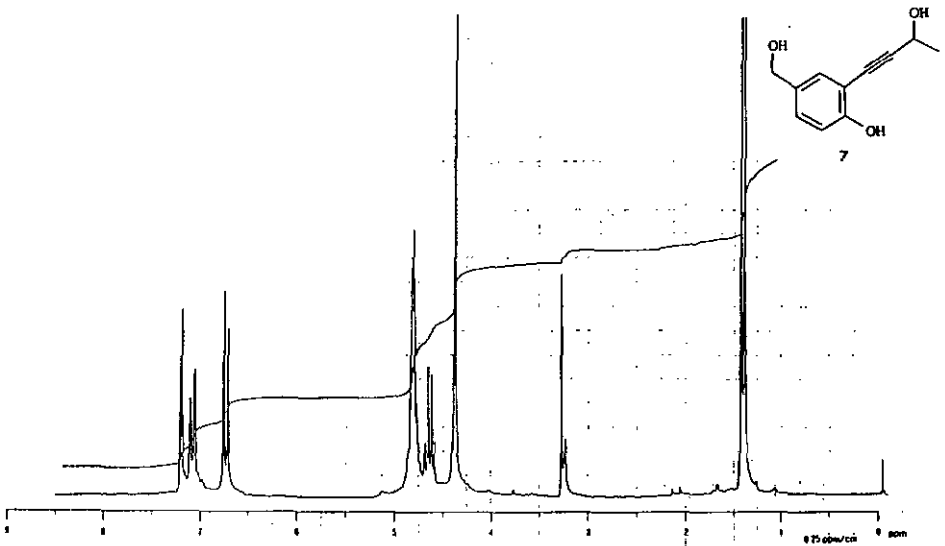
CHAPITRE 5.9.:Spectres 1H-RMN, SM et IR de l'hydroxy-2hydroxyméthyl-5 phénylacétylène: (81)

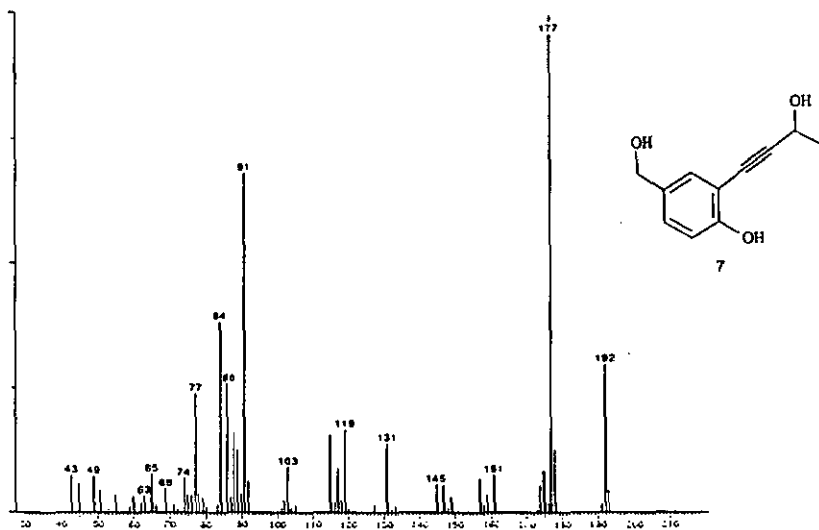
Annexe



Spectres 1H-RMN et SM de l'alcool (+/-) hydroxy-4

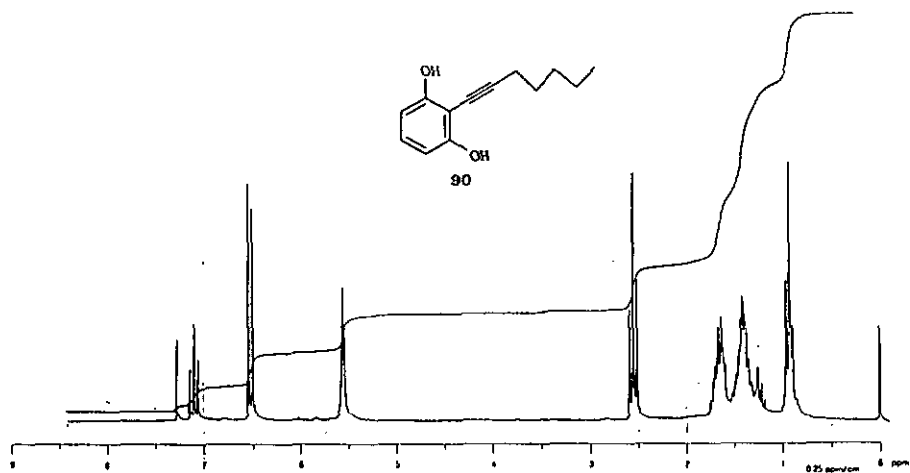
(hydroxy-3 butynyl-1)-3 benzylique: (7)



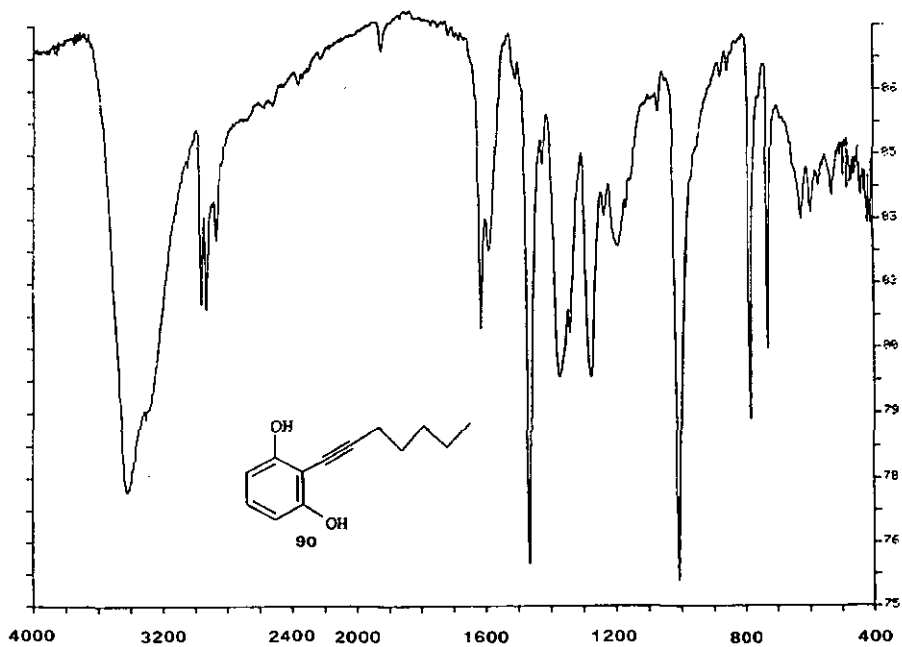
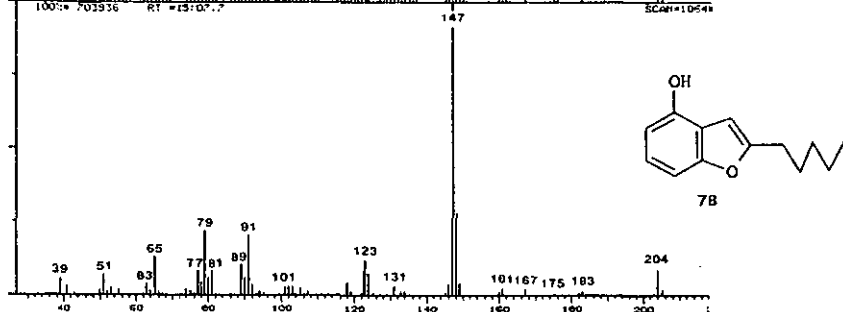
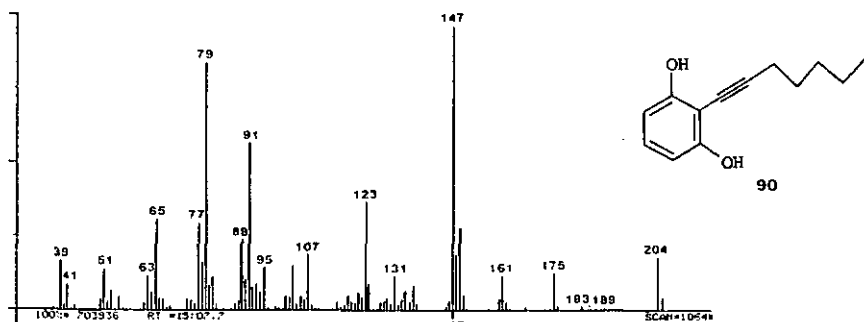


Spectres ^1H -RMN, SM et IR de 1'(heptynyl-1)-2

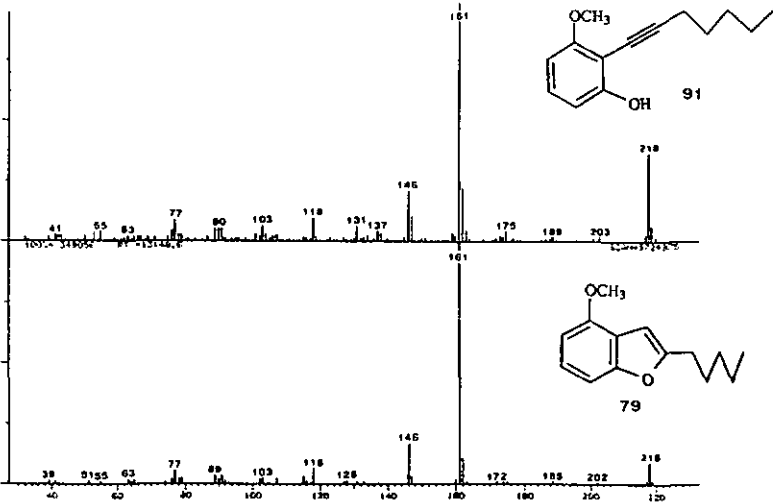
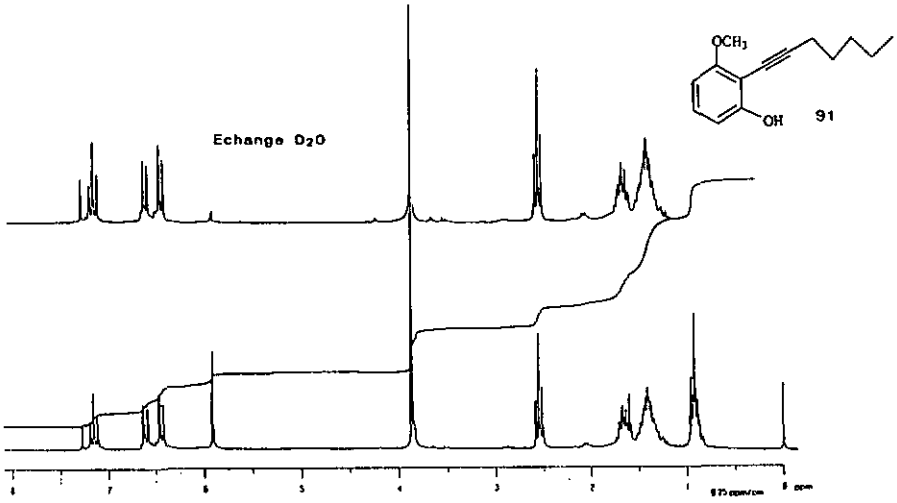
résorcinol: (90)



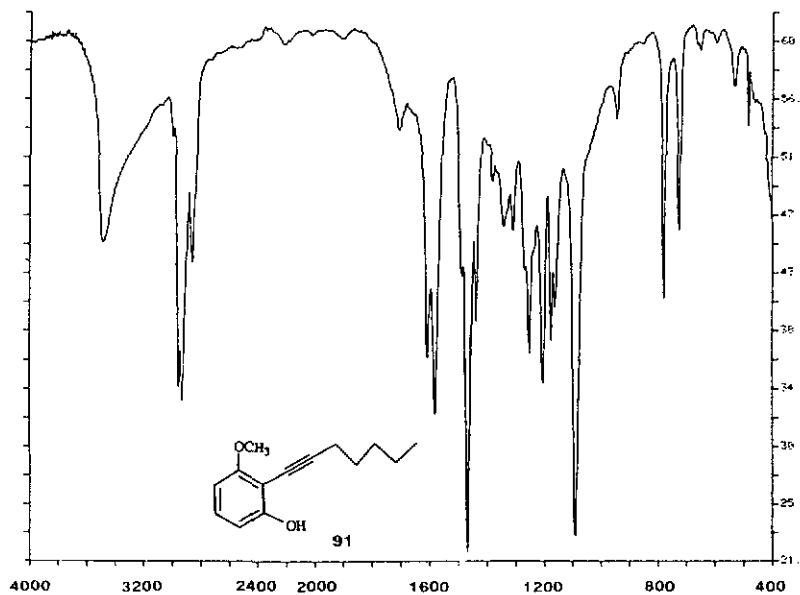
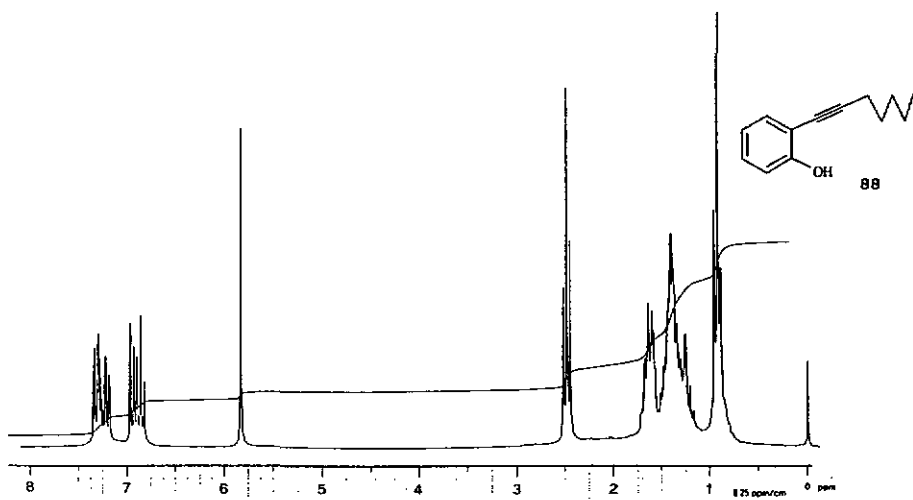
Annexe

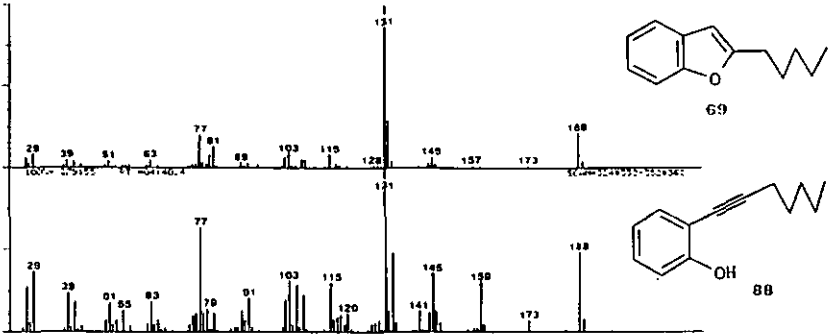


Spectres 1H-RMN, SM et IR de l'(heptynyl-1)-2
méthoxy-3 phénol: (91)

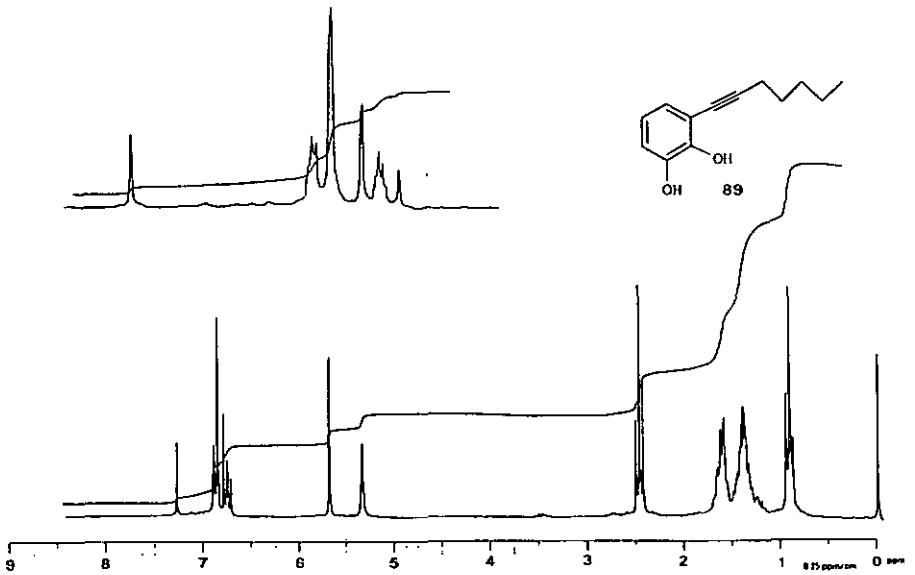


Annexe

Spectres ¹H-RMN et SM de 1'(heptyn-1)-2 phénol: (88)



Spectres 1H-RMN, SM et IR de 1'(heptynyl)-2
céthécol: (89)



Annexe

