

104. Synthèse de l'ériodermine

par César Pulgarin, Jan Gunzinger et Raffaele Tabacchi*

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

(3.IV.85)

Synthesis of Eriodermin

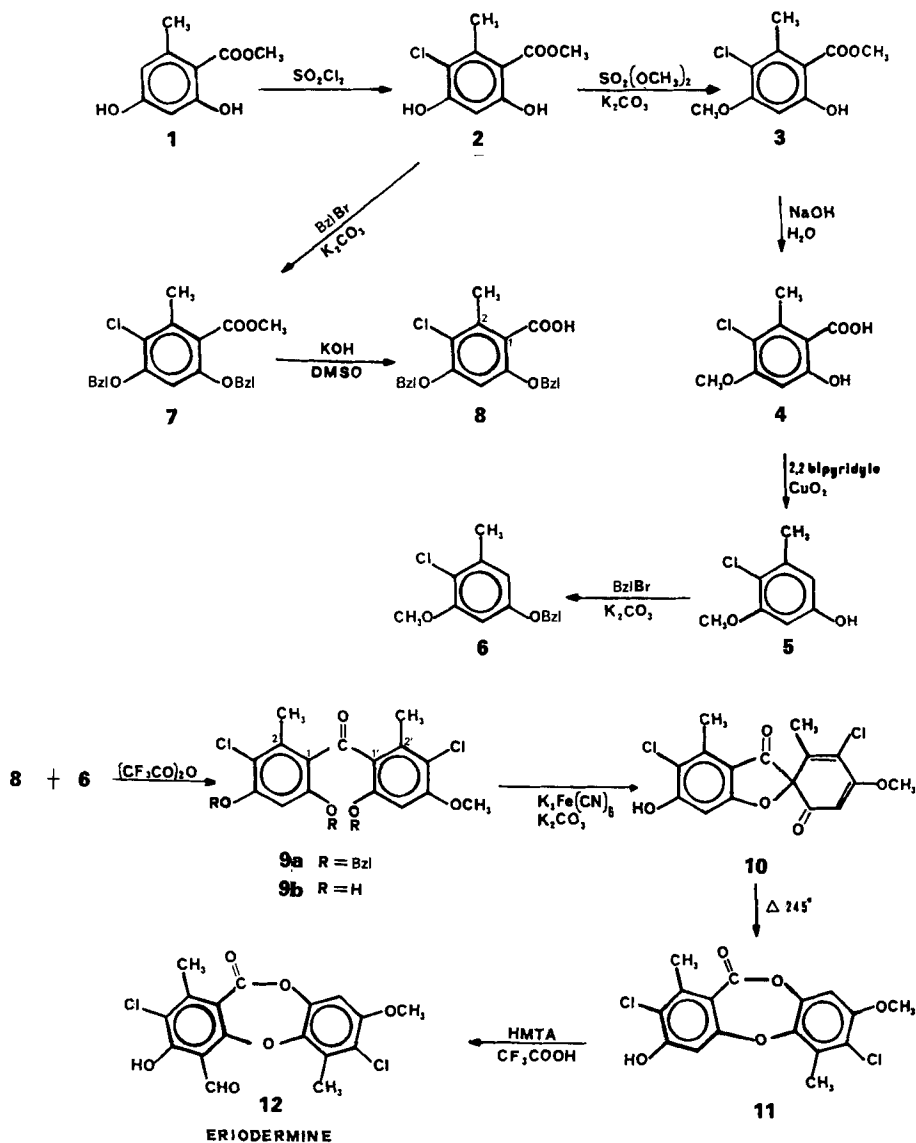
The total synthesis of eriodermin (=2,7-dichloro-4-formyl 3-hydroxy-8-methoxy-1,6-dimethyl-11*H*-dibenzo[*b,e*] [1,4]dioxepin-11-one) is described.

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

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

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

Schéma



présence de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, conduit à un seul et unique produit, le dichloro-5,5'-hydroxy-6-diméthyl-4,6'-méthoxy-4'-spiro[2*H*-benzo[*b*]furan-2,1'-cyclohexadiène-3',5']dione-2',3 (10). Les mécanismes régissant cette réaction ont été décrits en détail par *Sala et Sargent* [4]. Par réarrangement thermique rapide, la grisadiènedione 10 est convertie en depsidone 11.

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

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

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

Partie expérimentale

Généralités. Les spectres IR, RMN et MS ont été enregistrés respectivement sur des appareils *Perkin-Elmer 521*, *Bruker WP-200* et *Hitachi RMU-6L*. L'intensité des bandes IR est notée: *vs* = très fort, *s* = fort, *m* = moyen, *w* = faible. Les spectres ¹H- et ¹³C-RMN sont mesurés à 200 resp. 50.29 MHz. Les déplacements chimiques sont indiqués en δ (ppm) par rapport au TMS (interne). Les SM sont mesurés à 75 eV par EI. Les produits de départ et réactifs utilisés pour les synthèses sont de qualité *puriss.* (*Fluka*) ou ont été redistillés respectivement recristallisés.

Chloro-3-dihydroxy-4,6-méthyl-2-benzoate de méthyle (2). Une soln. de 15,6 g (9,37 ml) de SO₂Cl₂ dist. dans 40 ml de CH₂Cl₂ sec est versée goutte à goutte dans une sol. de 20 g (110 mmol) d'orsellinate de méthyle (=dihydroxy-2,4-méthyl-6-benzoate de méthyle) et 250 ml de CH₂Cl₂ sec. Après addition, le mélange est chauffé à reflux pendant 3 h, refroidi, dilué dans l'Et₂O, puis lavé avec H₂O sat. en NaCl. La partie org. est ensuite évaporée, séchée et filtrée: 22,5 g (95%) de **2**. F. 136–137° ([7]: 134°). IR (KBr): 3435*m*, 2950*w*, 1645*s*, 1660*m*, 1585*m*, 1438*m*, 1419*s*, 1368*w*, 1318*s*, 1290*w*, 1250*m*, 1148*s*, 942*m*, 792*s*. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,56 (*s*, 3H); 3,90 (*s*, 3H); 6,14 (*s*, OH); 6,44 (*s*, 1H); 11,40 (*s*, 1H).

Chloro-3-hydroxy-6-méthoxy-4-méthyl-2-benzoate de méthyle (3). Un mélange de 11 g (51 mmol) de **2**, 6,42 g (51 mmol) de (MeO)₂SO₂ et 7,1 g (51 mmol) de K₂CO₃ dans 200 ml d'acétone sèche est chauffé à reflux 20 h. Le mélange refroidi est versé dans du HCl dil. puis extrait à l'AcOEt. La sol. est lavée avec H₂O sat. en NaCl, séchée, filtrée, puis concentrée. Après recristallisation dans CHCl₃/ligroïne, on obtient 8,55 g (72,5%) de **3**. F. 143–145° ([8]: 143–144°). IR (KBr): 3400*w*, 2940*m*, 1635*s*, 1592*s*, 1420*s*, 1360*s*, 1318*s*, 1235*s*, 1200*m*, 1178*m*, 1115*m*, 1090*m*, 1038*m*, 950*m*. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,6 (*s*, 3H); 3,92 (*s*, 5H); 3,96 (*s*, 3H); 6,44 (*s*, 1H); 11,62 (*s*, OH).

Acide chloro-3-hydroxy-6-méthoxy-4-méthyl-2-benzoïque (4). Le mélange de 6,67 g (29 mmol) de **3** et 16,7 g de NaOH dans 300 ml de H₂O est chauffé 4 h à reflux sous N₂, puis refroidi, acidifié et extrait à l'AcOEt. Après lavage, séchage et recristalliation (AcOH/H₂O), on obtient 4,6 g (74%) de **4**. F. 162–164°. IR (KBr): 3400*w*, 3000*vs*, 2540*w*, 1623*vs*, 1450*s*, 1360*s*, 1305*m*, 1245*vs*, 1200*s*, 1175*m*, 1125*m*, 1033*m*. ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 2,44 (*s*, 3H); 3,86 (*s*, 3H); 6,57 (*s*, 1H).

Chloro-4-méthoxy-3-méthyl-5-phénol (5). Un mélange de 4,4 g (20,5 mmol) de 4, 600 mg de 2,2'-bipyridyle et 200 mg de Cu₂O est chauffé à reflux et sous N₂ dans 50 ml de diglyme (2 h). Après extraction (NaOH **2m**), puis acidification suivie d'une nouvelle extraction au moyen d'AcOEt, on sèche, filtre et évapore le solv.: 3,5 g de **5** brut. F. 104–105° ([4]: 104–104,5°). IR (KBr): 3325*m*, 2938*w*, 1608*m*, 1470*m*, 1415*m*, 1335*m*, 1260*w*, 1215*w*, 1180*m*, 1153*m*, 1085*m*, 1010*m*, 983*m*, 928*w*, 822*m*. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,32 (*s*, 3H); 3,86 (*s*, 3H); 4,94 (*s*, OH); 6,35 (*s*, 2H).

Benzyloxy-5-chloro-2-méthoxy-3-toluène (6). On mélange 3,5 g de **5** à 6,8 g de PhCH₂Br et 7 g de K₂CO₃ sec dans 100 ml de DMF. On chauffe à reflux sous N₂ pendant 10 h. L'excès de PhCH₂Br est éliminé au moyen d'une chromatographie d'éclair sur gel de silice (ligroïne/AcOH 1%, 0,5 bar). On obtient 5 g (93%) de **6** (huile). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,22 (*s*, 3H); 3,62 (*s*, 3H); 4,84 (*s*, 2H); 6,30 (*s*, 2H); 7,24 (*s*, 5H).

Bis(benzyloxy)-4,6-chloro-3-méthyl-2-benzoate de méthyle (7). Un mélange de 10,8 g (50 mmol) de **2** et 28 g de K₂CO₃ anh. est refroidi dans un bain de glace. On ajoute sous N₂ 150 ml de DMF anh., puis 20,5 g de PhCH₂Br. Le mélange est chauffé à 50° (15 h), puis dilué dans l'Et₂O. On lave avec NaOH **2m**, et évapore le solv. Le résidu est recristallisé (Et₂O/ligroïne): 13,7 g (69%) de **7**. F. 98–100°. IR (KBr): 3030*w*, 1718*vs*, 1590*s*, 1992*m*, 1445*m*, 1405*m*, 1382*m*, 1330*s*, 1262*m*, 1220*s*, 1197*m*, 1104*m*, 1058*s*, 1023*w*, 950*m*. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,32 (*s*, 3H); 4,98 (*s*, 2H); 5,03 (*s*, 2H); 6,43 (*s*, 1H); 7,32 (*s*, 5H); 7,35 (*s*, 5H).

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

On extrait à l'AcOEt. Après lavage, séchage et recristallisation (CH_2Cl_2 /ligroïne) on obtient 11,2 g (92,8 %) de **8**. F. 160–161° ([9]: 160–161°). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,48 (s, 3H); 5,10 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 6,53 (s, 1H); 7,38 (s, 5H); 7,42 (s, 5H); 9,65 (large, 1H).

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

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

Dichloro-5,5'-hydroxy-6-diméthyl-4,6'-méthoxy-4'-spiro[2H-benzo[b]furan-2,1'-cyclohexadiène-3',5']dione-2',3' (10). Une soln. de 1 g de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ dans 65 ml de H_2O est additionnée en 1 fois à une soln. de 500 ml de **9b** et 3,75 g de K_2CO_3 dans 1,25 ml de H_2O . Après 2 min d'agitation, on acidifie avec 30 ml de HCl 6%. On extrait à l'AcOEt, lave avec H_2O sat. en NaCl, sèche et évapore le solv. Le produit brut est recristallisé 2 fois dans acétone/cyclohexane: 380 mg (76 %) de **10**. F. 239–240°. IR (KBr): 3280s (large), 1698vs, 1675vs, 1605vs, 1580vs, 1470s, 1353vs, 1248vs, 1210vs, 1120w, 1090w, 1070w, 100m, 966w. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,87 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 5,59 (s, H–C(3')); 6,80 (s, 1H arom.).

Dichloro-2,7-hydroxy-3-méthoxy-8-diméthyl-1,6-11H-dibenzo[b,e][1,4]dioxépin-11-one (11). Dans un four préchauffé à 245° on fait fondre 2,5 g de **10** pendant 2 min. Le produit obtenu est purifié par chromatographie d'éclair (ligroïne/AcOEt/AcOH 100:20:2): 2 g (80 %) **11**. F. 243–244°. IR (KBr): 3220 (large), 1670vs, 1605–1665s, 1468s, 1435vs, 1350s, 1270s, 1192w, 1182w, 1163m, 1108m, 1085m. $^1\text{H-RMN}$ ((D_6) acétone): 2,47 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,92 (s, 1H); 6,96 (s, 1H).

Dichloro-2,7-formyl-4-hydroxy-3-méthoxy-8-diméthyl-1,6-11H-dibenzo[b,e][1,4]dioxépin-11-one (ériodermine; 12). Une soln. de 150 mg (0,43 mmol) de **11** et 65 mg (0,46 mmol) de hexaméthylènetétraamine (HMTA) dans 50 ml de CF_3COOH est chauffée à reflux (bain: 95°) pendant 18 h, puis refroidie et hydrolysée dans de la glace après avoir éliminé le maximum de solv. A la fin de l'hydrolyse, on extrait avec de l'AcOEt, puis la soln. est successivement lavée avec H_2O sat. en NaCl, séchée, filtrée et évaporée. Le résidu brut est purifié par CC sur gel de silice (ligroïne/AcOEt/AcOH 100:20:20). Le produit est recristallisé dans l'acétone: 30 mg (20 %) de **12**. F. 235–237° ([1]: 234–236°). IR (KBr): 3430 (large), 2925w, 1733s, 1654s, 1590w, 1550w, 1470m, 1440m, 1423m, 1388m, 1352m, 1300w, 1240vs, 1208w, 1143m, 1098m, 1080w, 1054m, 1018w, 1005w, 956w, 910w, 868m, 820m, 790m. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 2,48 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 3,88 (s, OMe); 6,76 (s, 1H arom.); 10,71 (s, CHO); 12,83 (s, OH). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 161,34 (C(1)); 110,91 (C(2)); 161,34 (C(3)); 120,13 (C(4)); 153,67 (C(6)); 121,45 (C(7)); 150,78 (C(8)); 102,53 (C(9)); 163,13 (C(11)); 114,2 (C(12)); 130,13 (C(13)); 142,99 (C(14)); 142,70 (C(15)); 19,97 (CH_3 –C(1)); 192,63 (CHO); 14,47 (CH_3 –C(6)); 56,70 (OCH₃). SM: 382 (100, M^+), 367 (30, $M^+ - \text{Me}$), 347 (98, $M^+ - \text{Cl}$)*, 349 (82).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. D. Connolly, A. E. Freer, K. Kaib, S. Huneck, *Phytochemistry* **1984**, 23, 857.
- [2] D. H. R. Barton, T. Cohen, 'Some Biogenetic Aspects of Phenolic Oxidation', Festschrift A. Stoll, Birkhäuser, Basel, 1957, p. 117.
- [3] H. Erdtman, C. A. Wachtmeister, 'Phenoldehydrogenation as a Biosynthetic reaction', Festschrift A. Stoll, Birkhäuser, Basel, 1957, p. 144.
- [4] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 855.
- [5] J. A. Elix, A. A. Whiton, M. V. Sargent, 'Recent progress in the Chemistry of Lichen Substances', Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe' Ed. Zechmeister, Springer Verlag, Wien, 1984, Vol. 45, pp. 104–234.
- [6] W. E. Smith, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3972.
- [7] F. Fuzikawa, Y. Hitosa, M. Inoue, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1954**, 74, 1122.
- [8] F. M. Dean, A. D. T. Erni, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3545.
- [9] M. Mohan Mahandru, A. Tajbakhsh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 413.