

205. Synthèse d'une nouvelle depsidone dérivée de l'acide furfurique, le diméthoxy-3,8-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-9-triméthyl-1,4,6-oxo-11-11*H*-dibenzo[*b,e*]dioxépine[1,4]carboxylate-7 de méthyle

par Jan Gunzinger et Raffaele Tabacchi*

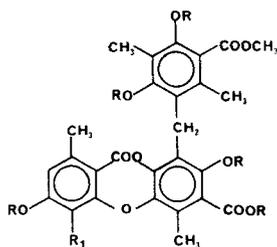
Institut de chimie de l'Université, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(2.VII.85)

Synthesis of a New Depsidone, Derivative of Furfuric Acid: Methyl 3,8-Dimethoxy-9-(2,4-dimethoxy-5-methoxycarbonyl-3,6-dimethylbenzyl)-1,4,6-trimethyl-11-oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepin-7-carboxylate

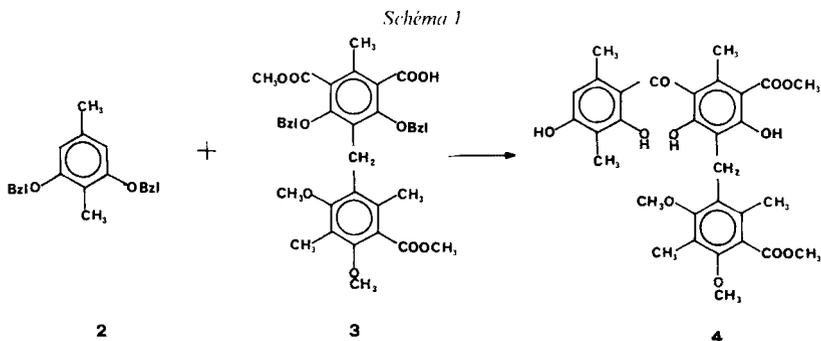
The total synthesis of the title compound **1b** is described. Starting from simple orcinol and β -orcinol units, the benzophenone **4** has been prepared. Using a biomimetic reaction, the intramolecular oxydative coupling, lead to the grisadienedione **25**. By thermal interconversion and permethylation, the depsidone **1b** has been obtained.

Introduction. – Dans le précédent travail [1] nous avons décrit l'isolement et la détermination de la structure de l'acide furfurique (**1**). Il s'agit d'une depsidone constituée par le couplage de deux unités β -orcinol et substituée par une troisième unité de même type. Pour apporter la preuve de cette structure nouvelle de depsidone naturelle, nous avons synthétisé le dérivé **1b** obtenu par perméthylation du composé naturel **1** (\rightarrow **1a**) puis réduction de la fonction aldéhyde. Récemment, nous avons décrit la synthèse de l'ériodermine [2], une dichlorodepsidone hautement substituée, par une méthode biomimétique qui comporte le couplage oxydatif d'une benzophénone substituée conduisant à une grisadienedione, laquelle est convertie en depsidone par thermolyse. Pour la synthèse du dérivé de l'acide furfurique que nous décrivons ici, nous avons suivi le même procédé.



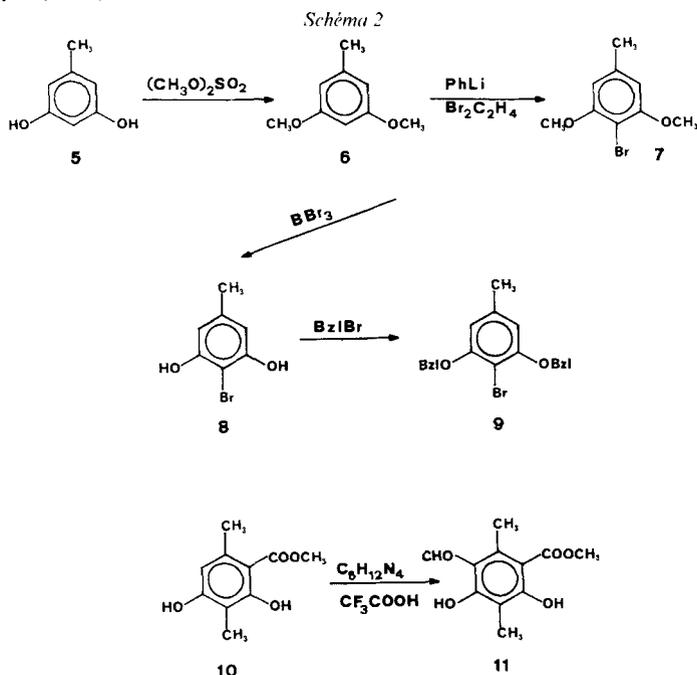
1	R = H	R ₁ = CHO
1 a	R = CH ₃	R ₁ = CHO
1 b	R = R ₁ = CH ₃	

Discussion et résultats. – La conversion benzophénone – grisadienedione – depsidone nous impose la synthèse d'une benzophénone (**4**) dont un des cycles aromatiques est déjà substitué par l'unité β -orcinol. Cette benzophénone est obtenue par une réaction de



condensation entre l'éther benzylique **2** (*Schéma 1*) et un diphenylméthane porteur d'une fonction carboxylique **3**.

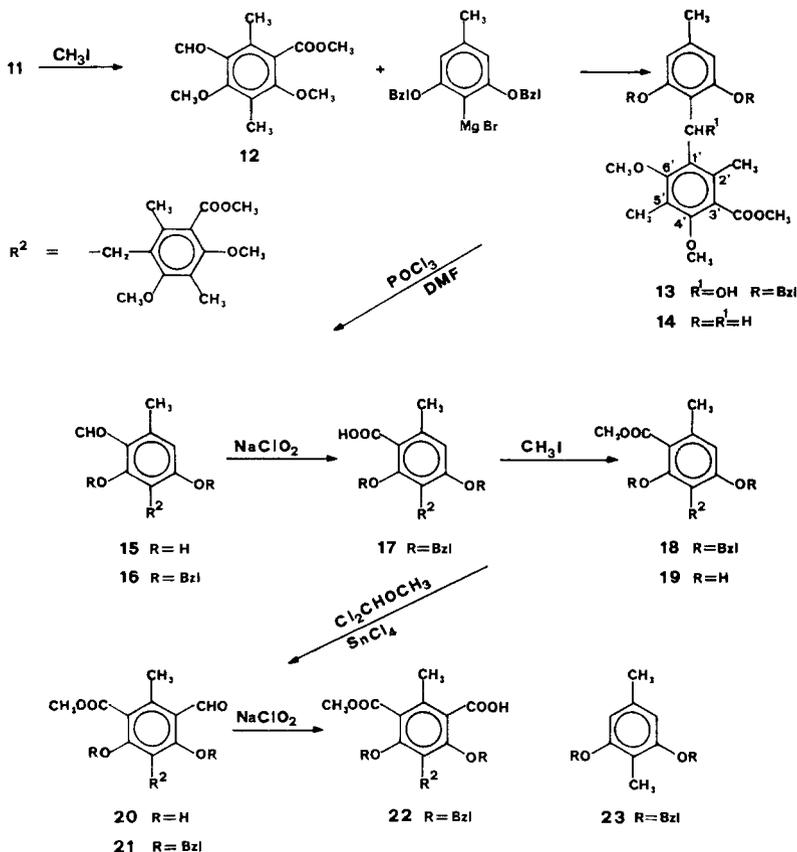
Dans la première partie de la synthèse (*Schéma 2*) nous avons préparé d'une part, en partant d'orcinol (**5**) le dérivé bromé **9** et d'autre part, par formylation du β -orcinolcarboxylate de méthyle (**10**), selon la méthode de *Duff* modifiée [3] l'aldéhyde **11**, lequel est ensuite méthylié (\rightarrow **12**).



La réaction de *Grignard* à -10° , en additionnant le magnésium du dérivé bromé **9** sur l'aldéhyde-ester **12** conduit au diphenylméthane substitué **13** avec un excellent rendement (89%).

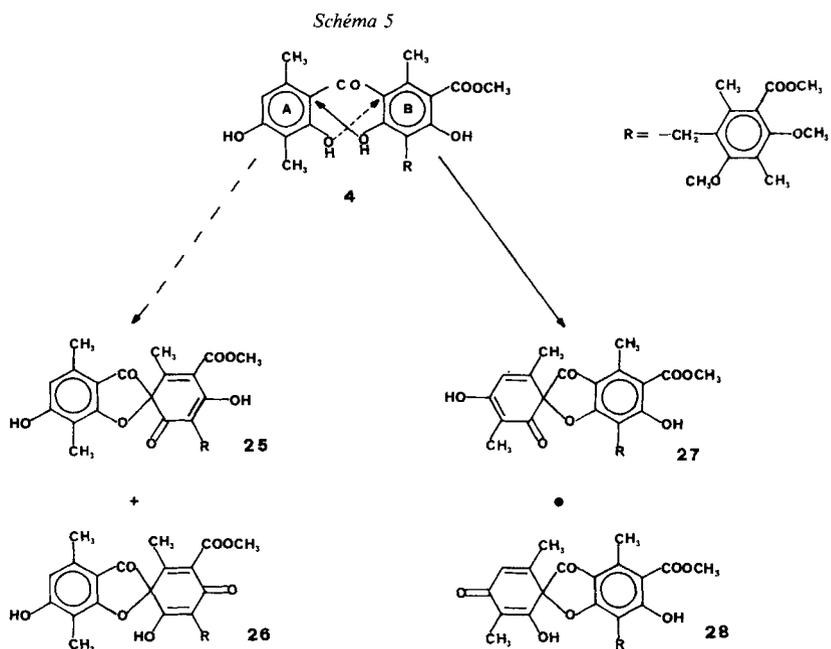
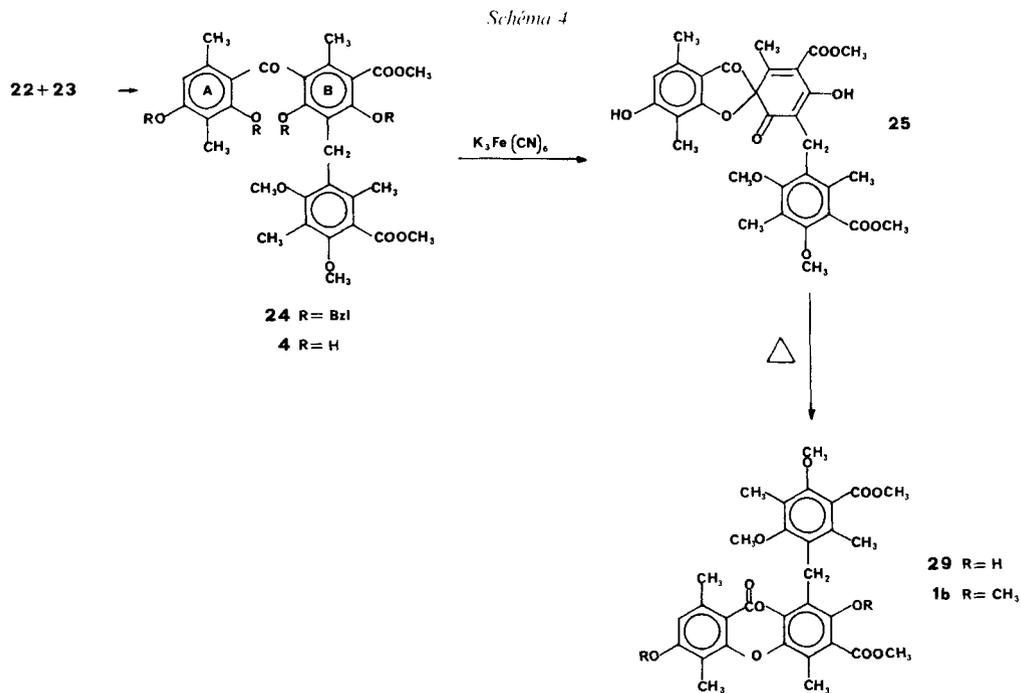
Après réduction (\rightarrow **14**), l'introduction des deux derniers substituants, l'acide carboxylique et l'ester méthylique, est réalisée par formylation (\rightarrow **15**), protection des fonc-

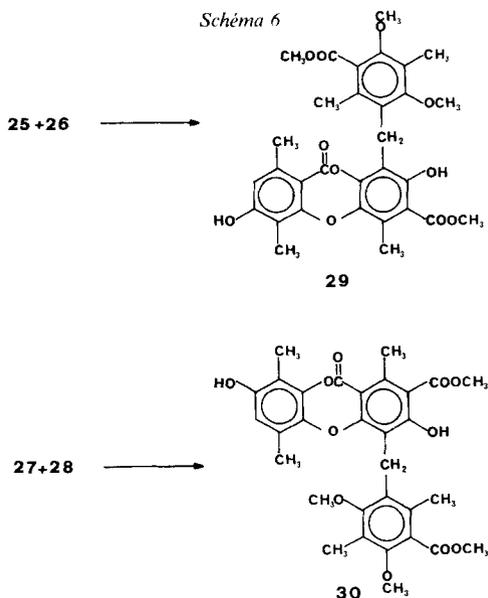
Schéma 3



tions phénoliques ($\rightarrow 16$) et oxydation ($\rightarrow 17$) successives. L'acide obtenu est estérifié ($\rightarrow 18$), débenzylé ($\rightarrow 19$) et formylé par $\text{SnCl}_4/\text{CHCl}_2\text{OCH}_3$ ($\rightarrow 20$). Après une nouvelle benzylation ($\rightarrow 21$) cet aldéhyde est oxydé par le chlorite de sodium ($\rightarrow 22$) (Schéma 3). Le choix des méthodes de formylation est particulièrement important. Selon les méthodes utilisées nous avons observé à plusieurs reprises la formation de nombreux produits secondaires et même la coupure du diphenylméthane. Bien qu'il soit difficile d'établir des règles systématiques, nous avons constaté qu'en mélangeant d'abord POCl_3 au solvant et en additionnant ensuite le substrat, plutôt que le contraire comme on procède généralement dans les réactions de *Vilsmeier-Haack*, on arrive à doubler les rendements. Cette remarque est valable aussi pour la dernière formylation ($\text{SnCl}_4, \text{CHCl}_2\text{OCH}_3$). La benzophénone **24** est obtenue par une réaction de type *Friedel Crafts* au moyen d'anhydride trifluoroacétique dans le chlorure de méthylène entre l'acide **22** et l'éther phénolique benzylé **23** (Schéma 4).

L'hydrogénolyse conduit à la benzophénone **4** possédant sur les deux cycles A et B deux fonctions phénoliques, lesquelles devraient conduire à la formation de deux groupes de grisadiénediones provenant des deux possibilités d'attaque de l'ion radical situé sur le cycle A et sur B lors du couplage oxydatif, en présence de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ [4] (Schéma 5).





La distinction entre les deux types de produits **25 + 26** et **27 + 28** est effectuée sur la base des spectres $^1\text{H-RMN}$. En effet, pour les premiers, on observe un seul groupe méthyle oléfinique tandis que pour les autres, il y en a deux. La distinction entre **25** et **26** ainsi qu'entre **27** et **28** peut être faite par spectroscopie UV [4]. Cette différenciation est nécessaire, car la thermolyse de **25 + 26** et **27 + 28** conduit à deux depsidones différentes **29** et **30** (Schéma 6). Or nous ne désirons obtenir que **29**. Une chromatographie éclair sur colonne du mélange réactionnel contenant les grisadiénediones permet d'isoler **25**, lequel est facilement converti en depsidone **29** par thermolyse. L'analyse $^1\text{H-RMN}$ des autres fractions nous confirme la formation des autres grisadiénediones **27** et **28**. La méthylation de **29** (Schéma 4) conduit enfin au composé désiré **1b**. Le comportement chromatographique (CCM) et l'analyse spectroscopique (IR, $^1\text{H-}$ et $^{13}\text{C-RMN}$, MS) du composé obtenu et de la depsidone obtenue par perméthylation et réduction de l'acide furfurique [1] sont rigoureusement identiques.

Nous remercions le *Fonds national suisse de la recherche scientifique* (requête 2.438-0.82) pour son soutien, Mr le Prof. A. Jacot-Guillarmod pour son intérêt et Mr Dr. S. Claude pour la mesure des spectres RMN et MS, MM. J. Di Ciano et M.-O. Perotti pour leur assistance technique.

Partie expérimentale

Généralités: [1] et [2].

Diméthoxy-3,5-toluène (6). On dissout 100 g d'orcinol (0,8 mol) et 400 g de K_2CO_3 dans 600 ml d'acétone anhydre sous N_2 . A cette solution, 200 g de sulfate de méthyle (0,8 mol) dans 200 ml d'acétone anhydre sont additionnés goutte à goutte pendant 1 h. Le mélange réactionnel est laissé 24 h sous agitation. Après filtration et

évaporation, le résidu est dissous dans Et₂O et lavé successivement avec NaOH 2N (2 × 100 ml), NH₃ concentré (100 ml), et une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité. La phase étherée est évaporée. Le produit est distillé sous vide. Obtenu 93,6 g. (77%), Eb: 106–107°/12 Torr ([5]: 111–112°/12 Torr).

Bromo-4-diméthoxy-3,5-toluène (7). On mélange, sous N₂ 90 g (0,6 mol) de **6** dans 200 ml d'Et₂O sec avec 300 ml d'une solution étherée de PhLi 2N. Le mélange est laissé à l'obscurité pendant 110 h. On ajoute ensuite en 2 h à 5°, 112,8 g (0,6 mol) de dibromo-1,2-éthane dans 100 ml Et₂O sec. La solution obtenue est laissée pendant 3 h à temp. amb. On ajoute 500 ml d'HCl 10% et extrait à Et₂O. Après neutralisation, lavage, séchage et évaporation, on obtient une huile. Par addition de ligroïne, le produit précipite. Obtenu 99,9 g (72%) de **7**. F 74–75° ([5]: 75–76°). ¹H-RMN (CCl₄, 60 MHz): 2,39 (s, CH₃Ar); 2,78 (s, 2 CH₃O); 6,25 (s, 2 HAr).

Bromo-4-dihydroxy-3,5-toluène (8). On mélange, sous N₂ 52,5 g (0,22 mol) de **7** à 250 ml de CH₂Cl₂ sec et on additionne en 30 min à 0° 130,7 g (0,52 mol) de Br₂B dans 50 ml du même solvant. La solution obtenue est chauffée à reflux pendant 1,5 h, hydrolysée dans un mélange de glace et d'eau, neutralisée, lavée et séchée. Après évaporation on obtient une pâte qui est traitée avec du toluène. Le phénol précipite. Obtenu 43,3 g (97%) de **8**. F 110° (sublimation). ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2,24 (s, CH₃Ar); 5,3 (s, 2 HOAr); 6,44 (s, 2 HAr).

Dibenzyl-3,5-bromo-4-toluène (9). On mélange sous N₂ 43,3 g (0,2 mol) du phénol **8**, 58,5 g de K₂CO₃ et 91,2 g (0,53 mol) de bromure de benzyle à 200 ml de DMF sec. Après 15 h sous agitation à 40°, le mélange réactionnel est acidifié avec HCl 2N, et extrait à Et₂O. La phase organique est lavée avec NaOH 2N (3 × 100 ml) et une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité. Après séchage et évaporation, la pâte obtenue est traitée avec un mélange ligroïne/Et₂O. Le composé précipite. Obtenu 70 g (91%) de **9**. F 118°. ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2,28 (s, CH₃Ar); 5,14 (s, 2 OCH₂Ar); 6,46 (s, 2 HAr); 7,34–7,52 (m, 10 HAr benzyle).

Formyl-3-dihydroxy-4,6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (11). On chauffe à reflux pendant 14 h 40 g (0,2 mol) de β-ornicolcarboxylate de méthyle (**10**) avec 32 g (0,23 mol) d'urotropine dans 300 ml d'acide trifluoroacétique. Après évaporation du solvant, on hydrolyse le résidu dans 1 l d'eau à 65° pendant 8 h. Le précipité est filtré et lavé à l'eau. Obtenu 39,6 g (88%) de **11**. F 111–112°. ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2,05, 2,75 (2 s, 2 CH₃Ar); 3,97 (s, CH₃O); 10,3 (s, CHOAr); 12,2, 13,15 (2 s, 2 HOAr).

Formyl-3-diméthoxy-4,6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (12). On mélange à 450 ml de DMF sec sous N₂, 39,5 g (0,176 mol) de l'aldéhyde **11**, 48,6 g de K₂CO₃ et 99,9 g (0,7 mol) d'iodure de méthyle, la solution est agitée 14 h. Après acidification avec du HCl 2N le mélange réactionnel est extrait à l'éther et la phase organique lavée successivement avec NaOH 2N (3 × 200 ml) et une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité. Obtenu après séchage et évaporation: 40 g (90%) de **12** (huile). ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2,23, 2,47 (2s, 2 CH₃Ar); 3,82, 3,84, 3,93 (3 s, 3 CH₃O); 10,48 (s, CHOAr).

[*(Dibenzyl-2,6-méthyl-4-phényl)hydroxyméthyl*]-3-diméthoxy-4,6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (**13**). On additionne goutte à goutte à 6,2 g (0,297 mol) de Mg en 1,5 h, en maintenant le mélange réactionnel à reflux, 47,7 g (0,124 mol) du composé bromé **9** et 20,68 g (0,11 mol) de dibromo-1,2 éthane dissous dans 450 ml de THF sec. Après 0,5 h, le magnésien obtenu est additionné à – 10°, goutte à goutte à 26,15 g (0,104 mol) de l'aldéhyde **12** dissous dans 450 ml de THF sec. On agite la solution pendant 30 min à la même temp. Le mélange est alors hydrolysé avec 1 l d'une solution saturée de NH₄Cl et extrait à Et₂O. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie éclair (ligroïne/AcOEt 8:1). Obtenu: 50 g (89,7%) de **13**. F 102–103°. ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2,05, 2,06, 2,25 (3s, 3 CH₃Ar); 3,41, 3,71, 3,87 (3 s, 3 CH₃O); 5,0 (s, 2 ArCH₂O benzyle); 5,75 (d, J = 4, HOCH(Ar)); 6,42 (s, 2 HAr); 6,48 (d, J = 4, HCOH (Ar)); 7,26 (m, 10 HAr benzyle).

(Dibenzyl-2,6-méthyl-4-benzyl)-3-diméthoxy-4,6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (14). On hydrogène un mélange de 49 g (0,088 mol) de l'alcool **13** et 15 g de Pd/C 10% dans 500 ml AcOEt. La solution est agitée sous atmosphère de H₂ jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse. Après filtration et évaporation on récupère 29 g (91,5%) de **14**. F 100° (déc.). ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2,1 (s, CH₃Ar); 2,20 (s, CH₃Ar); 3,67, 3,80, 3,82 (3 s, CH₃O); 3,88 (s, ArCH₂Ar); 6,12 (s, 2 HAr); 6,31 (s, 2 HOAr).

(Formyl-3-dihydroxy-2,6-méthyl-4-benzyl)-3-diméthoxy-4,6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (15). On ajoute à 0°, sous N₂, 25 ml de POCl₃ fraîchement distillé à 150 ml de DMF. Après 10 min, on additionne 25 g (0,069 mol) du phénol **14** et laisse le mélange sous N₂ en agitant, à temp. amb. pendant 1,5 h. La solution obtenue est hydrolysée sur de la glace et agitée pendant 40 h puis extraite à AcOEt. Après séchage et évaporation le résidu est cristallisé dans un mélange de CH₂Cl₂/heptane. Obtenu: 20 g (75%) de **15**. F 190–191°. IR (cm⁻¹): 3340 (OH), 1730 (CO ester), 1700 (CO aldéhyde). ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2,24, 2,25, 2,45 (3s, 3 CH₃Ar); 3,74, 3,88 (2s, 2 CH₃O); 3,92 (s, CH₃O), ArCH₂Ar); 6,20 (s, HAr); 8,88 (s, HOAr); 10,05 (s, CHOAr); 13,25 (s, HOAr).

(Dibenzyl-2,6-formyl-3-méthyl-4-benzyl)-3-diméthoxy-4,6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (16). On mélange 19,9 g (0,05 mol) de l'aldéhyde **15**, 40 g de K₂CO₃ et 26,1 g (0,15 mol) de bromure de benzyle avec 200 ml de DMF. La solution est agitée 24 h sous N₂ à 40° puis acidifiée avec de HCl 2N et extraite à AcOEt. L'huile obtenue après séchage et évaporation est traitée avec un mélange AcOEt/heptane. L'aldéhyde précipite. Obtenu: 25 g (88%)

de **16**. F 145–148°. IR (cm^{-1}): 1730 (CO ester), 1680 (CO aldéhyde). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,97, 2,03, 2,55 (3s, 3 CH_3Ar); 3,46, 3,70, 3,87 (3s, 3 CH_2O); 4,06 (s, ArCH_2Ar); 4,83, 4,98 (2s, 2 ArCH_2O benzyle); 6,52 (s, HAR); 7,17 (m, 10 HAR benzyle); 10,38 (s, CHOAr).

Acide dibenzoyloxy-2,4-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-3-méthyl-6-benzoïque (**17**). On mélange 24 g (0,042 mol) de l'aldéhyde **16** et 19 g (0,2 mol) d'acide sulfamique avec 200 ml d'eau et 750 ml de dioxanne. A la solution précédente 4,97 g (0,044 mol) de NaClO_2 (techn. 80%) dissous dans 75 ml d'eau sont additionnées goutte à goutte. Après 10 min, on ajoute 500 ml d'eau et extrait à AcOEt. L'huile obtenue après séchage et évaporation est purifiée par chromatographie éclair (ligroïne/AcOEt 5:5). Obtenu: 23,5 g (96%) de **17**. F 69–71°. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,95, 2,04, 2,46 (3s, 3 CH_3Ar); 3,43, 3,71, 3,87 (3s, 3 CH_2O); 4,07 (s, ArCH_2Ar); 4,87, 4,92 (2s, 2 ArCH_2O benzyle); 6,55 (s, HAR); 7,23 (m, 10 HAR benzyle).

(Dibenzoyloxy-2,6-méthoxycarbonyl-3-méthyl-4-benzyl)-3-diméthoxy-4,6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (**18**). On ajoute sous N_2 à 750 ml d'acétone anhydre 22 g (0,037 mol) de l'acide **17**, 20 g de K_2CO_3 et 10 g (0,07 mol) de MeI. Après 2 h d'agitation, le mélange est filtré et la solution évaporée à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie éclair (ligroïne/AcOEt 8:2). Obtenu: 21 g (95%) de **18** (huile). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,95, 2,02, 2,27 (3s, 3 CH_3Ar); 3,43, 3,70, 3,76, 3,86 (4s, 4 CH_2O); 4,07 (s, ArCH_2Ar); 4,78, 4,90 (2s, 2 ArCH_2O -benzyle); 6,49 (s, HAR); 7,19 (m, 10 HAR benzyle).

Dihydroxy-2,4-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-3-méthyl-6-benzoate de méthyle (**19**). On mélange 20,5 g (0,034 mol) de l'ester **18** et 10 g de Pd/C 10% avec 500 ml d'AcOEt. La solution est agitée sous atmosphère de H_2 jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse. Après filtration, obtenu: 13 g (91%) de **19**. F 157–158°. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 2,25 (s, 2 CH_3Ar); 2,42 (s, CH_3Ar); 3,74, 3,87, 3,91, 3,92 (4s, 4 CH_2O); 3,98 (s, ArCH_2Ar); 6,21 (s, HAR); 8,36, 12,50 (2s, 2 HOAr).

Formyl-3-dihydroxy-4,6-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-5-méthyl-2-benzoate de méthyle (**20**). On mélange sous N_2 à 80 ml de CH_2Cl_2 sec, 12 g (0,028 mol) du phénol **19** et 9,9 g (0,086 mol) de dichlorométhoxy méthane, le mélange est maintenu à -30° durant l'addition goutte à goutte de 8,2 g (0,031 mol) de SnCl_4 dissous dans 20 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 1,5 h à -30° , le mélange est hydrolysé sur de la glace et extrait à AcOEt. L'huile obtenue après séchage et évaporation est purifiée par chromatographie éclair (ligroïne/AcOEt 5:2). Isolé 11 g (88%) de **20**. F 141–144°. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 2,19 (s, 2 CH_3Ar); 2,67 (s, CH_3Ar); 3,73, 3,74, 3,89, 3,94 (4s, 4 CH_2O); 3,97 (s, ArCH_2Ar); 10,22 (s, CHOAr); 11,5, 13,26 (2s, 2 HOAr).

Dibenzoyloxy-2,4-formyl-5-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-3-méthyl-6-benzoate de méthyle (**21**). On ajoute sous N_2 à 100 ml de DMF, 11 g (0,024 mol) de l'aldéhyde **20**, 22 g de K_2CO_3 et 17 g (0,09 mol) de bromure de benzyle. Le mélange est agité pendant 14 h à 50° . Après acidification avec HCl 2N et extraction à Et_2O , on obtient une huile qui est purifiée par chromatographie éclair (ligroïne/AcOEt 5:1). Obtenu: 14 g (93%) de **21** (huile). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,97, 1,98, 2,45 (3s, 3 CH_3Ar); 3,53, 3,66, 3,77, 3,83 (4s, 4 CH_2O); 4,06 (s, ArCH_2Ar); 4,68, 4,70 (2s, 2 ArCH_2O benzyle); 7,32 (m, 10 HAR benzyle); 10,33 (s, CHOAr).

Acide dibenzoyloxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-3-méthyl-6-benzoïque (**22**). On dissout dans 500 ml de dioxanne et 150 ml d'eau 13 g (0,02 mol) de l'aldéhyde **21** et 9,7 g (0,1 mol) d'acide sulfamique. On additionne ensuite goutte à goutte 2,84 g (0,0252 mol) de NaClO_2 (techn. 80%) dissous dans 50 ml d'eau. Après 10 min, on ajoute 500 ml d'eau et extrait à AcOEt. Après séchage et évaporation, le produit est purifié par chromatographie éclair (ligroïne/AcOEt 5:3). Isolé 10 g (78%) de **22**. F 135–137°. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,94, 1,97, 2,30 (3s, 3 CH_3Ar); 3,49, 3,66, 3,75, 3,83 (4s, 4 CH_2O); 4,06 (s, ArCH_2Ar); 4,62, 4,73 (2s, 2 ArCH_2O -benzyle); 7,30 (m, 10 HAR benzyle).

Dihydroxy-2,4-(dihydroxy-2,4-diméthyl-3,6-benzoyl)-5-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-3-benzoate de méthyle (**4**). On mélange sous N_2 8 g (12 mmol) d'acide **22**, 20 g (63 mmol) de dibenzoyloxy-3,5-méthyl-4-toluène (**23**) et 19 ml d'anhydride trifluoroacétique avec 100 ml de CH_2Cl_2 sec. Le mélange est laissé pendant 24 h sous agitation à 19° puis hydrolysé sur un mélange d'eau et de glace. La benzophénone est extraite à Et_2O et purifiée par chromatographie éclair (ligroïne/AcOEt 5:5). L'huile obtenue (10,3 g) et 3 g de Pd/C 10% sont mélangés à 300 ml d'AcOEt. La solution est agitée sous atmosphère de H_2 jusqu'à ce que la consommation de ce dernier cesse. Obtenu après filtration et évaporation: 5,5 g (79%) de **4** qui précipite dans un mélange Et_2O /heptane. F 215–218°. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,66, 2,10, 2,18, 2,23, 2,24 (5s, 5 CH_3Ar); 3,73, 3,85, 3,88, 3,93 (4s, 4 CH_2O); 3,97 (d, diastérotupe $J = 7,2$, ArCH_2Ar); 5,35 (bosse, HOAr); 6,06 (s, HAR); 8,67, 12,50, 14,13 (3s, 3 HOAr). MS (DCI, NH_3^+): 600 ($M^+ + 18$).

Dihydroxy-4',6'-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-3'-méthoxycarbonyl-5'-triméthyl-4,6',7'-spiro[benzofuran-2,3(H)-1'-cyclohexadiène-3',5']dione-2',3 (**25**). On mélange dans 200 ml de dioxanne et 150 ml d'eau 1,5 g (2,57 mmol) de la benzophénone **4** et 10 g de K_2CO_3 . On ajoute ensuite en une fois, 2,05 g (6,2 mmol) de $\text{K}_3(\text{FeCN})_6$ dissous dans 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 min puis versé dans 50 ml d'une solution de HCl 10%. On extrait le mélange à l'éther et la phase organique est lavée avec une solution saturée

de NaCl jusqu'à neutralité. Après séchage et évaporation, le mélange est séparé par chromatographie éclair (ligroïne/AcOEt 3:7). On isole 310 mg (20,8%) de grisadiènedione **25**. F 198° avec resolidification jusqu'à 230° (temp. de fusion de la depsidone **29** formé par thermolyse de **25**). UV (MeOH): λ_{\max} 220, 287 (log ϵ 4,71, 4,36). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,71, 2,15, 2,18, 2,11, 2,46 (5 s, 5 CH_3); 3,75, 3,85, 3,87, 3,91 (4 s, 4 CH_3O); 3,45, 4,02 (AB, $J_{AB} = 7,5$, ArCH_2Ar); 6,35 (s, HAR); 6,25, 9,60 (s. large, 2 HO). MS (DCl, NH_3 (+)): 598 ($M^+ + 18$).

Diméthoxy-3,8-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-9-triméthyl-1,4,6-oxo-11-11H-dibenzo[b,e]dioxépinne[1,4]carboxylate-7 de méthyle (29). On chauffe 200 mg (0,34 mmol) de la grisadiènedione **25** dans un tube de verre à 205° pendant 10 min. La depsidone **29** est récupérée et cristallisée dans un mélange acétone/heptane. Obtenu: 180 mg (91%) de **29**. F 230°. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 2,10, 2,12, 2,18, 2,30, 2,62 (5 s, 5 CH_3Ar); 3,67, 3,73, 3,86, 3,93 (4 s, 4 CH_3O); 4,13 (s, ArCH_2Ar); 5,5 (s large, HOAr); 6,40 (s, HAR); 11,30 (s, HOAr). MS (DCl, NH_3 (+)): 598 ($M^+ + 18$).

Diméthoxy-3,8-(diméthoxy-2,4-méthoxycarbonyl-5-diméthyl-3,6-benzyl)-9-triméthyl-1,4,6-oxo-11-11H-dibenzo[b,e]dioxépinne[1,4]carboxylate-7 de méthyle (1b). On mélange sous N_2 150 mg (0,25 mmol) de la depsidone **29**, 200 mg de K_2CO_3 et un excès d'iodure de méthyle dans 30 ml de DMF sec. La solution est agitée pendant 14 h puis hydrolysée avec 100 ml d'eau et extraite à Et_2O . La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité. Après séchage et évaporation, nous obtenons 140 mg (92%) de **1b** (huile). IR, ^1H - et ^{13}C -RMN, MS: [1].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Gunzinger, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1936.
- [2] C. Pulgarin, J. Gunzinger, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 945.
- [3] W. E. Smith, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3972.
- [4] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 855.
- [5] J. A. Elix, J. R. Cannon, T. M. Creps, B. V. Metcalf, C. Vinciguerra, M. V. Sargent, *J. Org. Chem. (C)* **1971**, 3495.