

SYNTHESE D'UN DERIVE DU TRIOXO-3, 5, 7 OCTANOATE D'ETHYLE
MODELE CHIMIQUE DE BIOSYNTHESE DE L'ORCINOL

G. Bram

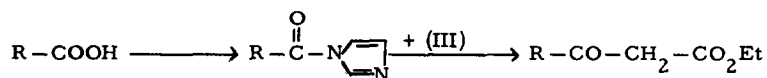
Laboratoire de Chimie Organique Biologique
Bât. 333 Faculté des Sciences d'Orsay
91 - Orsay, France

(Received in Belgium 30 June 1967)

En 1953, Birch formula la théorie dite "polyacétique" de biogénèse (1, 2), qui intéresse un grand nombre de produits naturels et de métabolites ; cette théorie a depuis été largement vérifiée par des études d'incorporation d'acétate marqué. Les structures de nombreux composés naturels, prédites sur la base de cette théorie, se sont par la suite révélées exactes (3, 4).

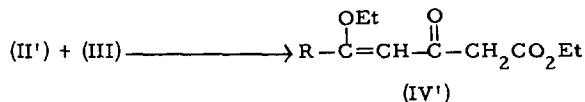
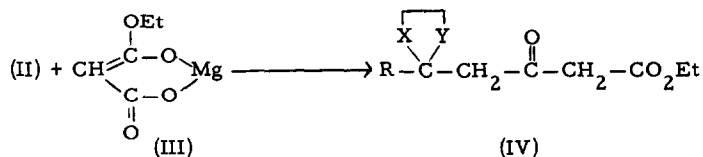
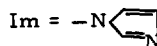
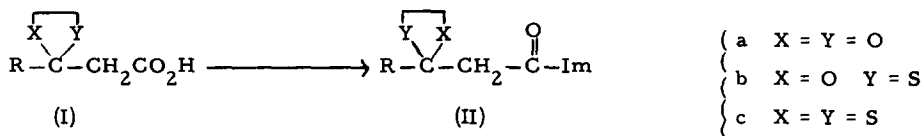
Les intermédiaires invoqués dans la théorie de Birch sont des poly- β -cétocides linéaires intervenant à l'état de thioesters du coenzyme A, $R-(COCH_2)_n-COSCoA$, dont la cyclisation en composés aromatiques est possible à partir de $n = 3$. La préparation et l'étude de ces intermédiaires est peu avancée, mais certains résultats ont été obtenus ces derniers temps (5, 6, 7) ; ainsi Harris et Carney (8, 9) sont parvenus, par métallation puis carbonatation de β -tricétones, à obtenir certains acides $RCOCH_2COCH_2COCH_2CO_2H$, mais avec des rendements très faibles pour les premiers termes, les plus importants biogénétiquement.

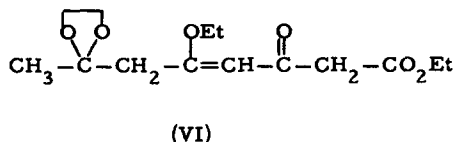
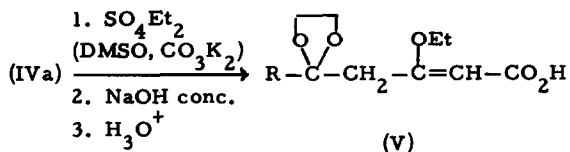
En 1964, nous avons établi une nouvelle méthode générale de synthèse de β -cétocides non substitués du type $RCOCH_2CO_2Et$ (10). Le produit de départ est un acide carboxylique dont on prépare l'imidazolide ; celui-ci réagit à la température ordinaire et très rapidement avec l'énoilate magnésien du malonate acide d'éthyle (III) pour conduire, avec un bon rendement, au β -cétocide :



Après protection du carbonyle d'un β -cétoster à l'état de dioxolane, d'oxathiolane, de dithiolane ou d'éther d'énol, suivie d'hydrolyse du groupe ester, nous avons obtenu les acides (I) et (I') ($R = \text{CH}_3$ ou C_3H_7). L'application de notre méthode à ces composés nous a permis de préparer avec de bons rendements les 9- δ dicétosters "protégés" en δ : (IVa), (IVb), (IVc) et (IV'). Cependant, nous n'avons pas pu de cette façon poursuivre la synthèse et atteindre le terme supérieur par une méthode de récurrence : nous n'avons pas réussi à bloquer le carbonyle libre de (IV) et (IV') par les méthodes précitées, qui sont toutes acido-catalysées. Les seuls produits obtenus dans ces conditions sont des résines intraitables ou le produit de départ. L'action du diazométhane dans l'éther sur (IVa) conduit à l'éther d'énol correspondant, mais avec des rendements très faibles, et non reproductibles.

Nous avons alors envisagé la formation d'éther d'énol en milieu basique. Des études récentes sur l'alcoylation des anions mésomères (11, 12, 13, 14) ont montré que les solvants aprotiques dipolaires favorisent fortement la O-alcoylation de ces anions. Différents essais sur l'acétylacétate d'éthyle nous ont montré que de bons rendements en produit O-alcoylé étaient obtenus en utilisant le diméthylsulfoxyde comme solvant, le carbonate de potassium comme base et le sulfate d'éthyle comme agent alcoylant.

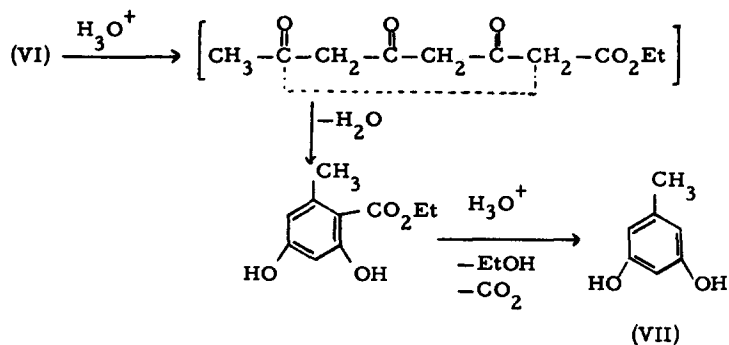




Ainsi, le cétoester (IVa) ($\text{R} = \text{CH}_3$) traité dans ces conditions conduit, après hydrolyse alcaline et acidification jusqu'à pH 3, à l'acide (V) ($\text{R} = \text{CH}_3$) avec un rendement de 38%. A partir de cet acide, en utilisant la même méthode que pour les termes inférieurs, nous avons obtenu le β -cétoester (VI) (rendement 42% à partir de (V)). (VI) représente un dérivé du trioxo-3, 5, 7 octanoate d'éthyle dont deux carbonyles sont bloqués à l'état de dioxolanne et d'éther d'énol.

Traité par H_2SO_4 N, (VI) conduit principalement à un produit qui, en chromatographie sur couches minces, présente dans plusieurs systèmes éluants le même R_f que l'orcinol (VII). Après isolement par chromatographie sur couche épaisse, l'identité du produit avec l'orcinol a été confirmée par comparaison avec un échantillon authentique (point de fusion, point de fusion du mélange, spectres IR, RMN et de masse).

La formation de l'orcinol (VII) à partir de (VI) peut s'interpréter ainsi :



La cyclisation du trioxo-3, 5, 7 octanoate d'éthyle s'est donc effectuée selon une des deux voies possibles de cyclisation envisagées par Birch (3).

Nous étudions actuellement les autres composés formés dans la cyclisation de (VI), ainsi que l'influence du pH sur les produits obtenus.

REFERENCES

1. A. J. Birch et F. W. Donovan, Australian J. Chem. 6, 360 (1953).
2. A. J. Birch, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe 14, 186 (1957).
3. A. J. Birch, Proc. Chem. Soc. 3 (1962).
4. J. H. Richards et J. B. Hendrickson, The Biosynthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins, W. A. Benjamin Inc. New-York (1964).
5. A. J. Birch, P. Fitton, D. C. Smith, D. E. Steere et A. R. Stelfox, J. Chem. Soc. 2209 (1963).
6. U. Schmidt et M. Schwochau, Ber. 97, 1649 (1964).
7. T. Money, J. L. Douglas et A. I. Scott, J. Am. Chem. Soc., 88, 624 (1966).
8. T. M. Harris et R. L. Carney, J. Am. Chem. Soc. 88, 2053 (1966).
9. T. M. Harris et R. L. Carney, J. Am. Chem. Soc. 88, 5686 (1966).
10. G. Bram et M. Vilkas, Bull. Soc. Chim. France, 945 (1964).
11. G. Brieger et W. M. Pelletier, Tetrahedron Letters, 3555 (1965).
12. G. J. Heiszwolf et H. Kloosterziel, Chem. Comm., 51 (1966).
13. R. Chong et P. S. Clezy, Tetrahedron Letters, 741 (1966)
14. W. J. Le Noble et J. E. Puerta, Tetrahedron Letters, 1087 (1966).