

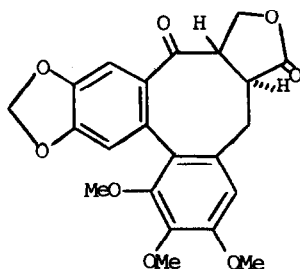
APPLICATION DE LA REACTION D'ULLMANN A LA SYNTHÈSE DE DIARYLES
ENCOMBRÉS PRECURSEURS DE LIGNANES BIS-BENZOCYCLOOCTADIÉNIQUES

Eric BROWN et Jean-Pierre ROBIN

(Laboratoire de Synthèse Organique, ERA n° 394, Faculté des Sciences,
Route de Laval, B.P. 535, 72017 - LE MANS Cedex, FRANCE)

(Received in France 21 February 1977; received in UK for publication 26 April 1977)

Les schizandrines (1) et les gomisines (2), la katurine (3), le stéganol et leurs analogues (4) sont des lignanes appartenant à la série très peu répandue des bis-benzocyclo-octadiènes. La découverte des propriétés antileucémiques de la stéganacine (4), notamment, explique l'intérêt que suscite à l'heure actuelle la synthèse totale de ce type de composés (5 à 10), que, pour notre part, nous envisageons de préparer à partir de diphényles convena-

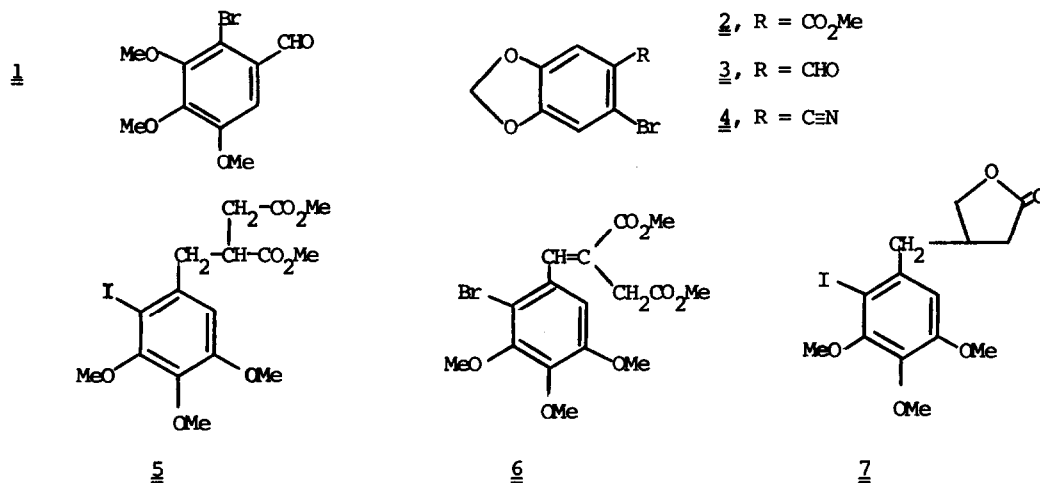


Stéganone

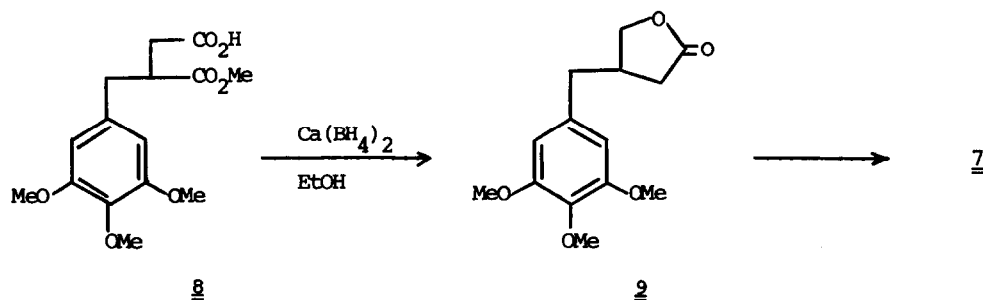
bles résultant d'une réaction d'ULLMANN entre deux halogénures aromatiques encombrés. La publication récente par ZIEGLER de la synthèse de diphényles fonctionnalisés (10), précurseurs potentiels de la stéganone, nous incite à décrire sans plus tarder nos résultats.

L'examen de la littérature (11 à 13) montre que la réaction d'ULLMANN ne semble avoir été utilisée jusqu'à présent que dans le cas d'halogénures de phényle porteurs de substituants peu encombrants en ortho. En modifiant comme suit les conditions habituellement préconisées pour la réaction d'ULLMANN, nous avons obtenu des diphényles dissymétriques encombrés avec des rendements allant jusqu'à 70 %. Au mélange homogène fondu des 2 halogénures d'aryle A-X et B-Y, on ajoute par petites portions et en centrifugeant après chaque addition de la poudre de Cu (non activée), de façon à obtenir une masse compacte. Le poids de Cu utilisé est environ 10 fois celui du mélange des hydrocarbures halogénés, c'est-à-dire environ 5 fois les quantités utilisées habituellement. Le temps de réaction est court : de l'ordre de 20-30 mn, contre 1 à 2 h habituellement. La température de réaction est de l'ordre de 210-240° et doit être inférieure à la température d'autocondensation de l'halogénure le moins réactif (B-Y). Dans ces conditions, il ne se forme pas de B-B, ni de composés déshalogénés A-H et B-H. On isole uniquement A-A et A-B qui sont aisément séparés par chromatographie sur silice (éluant : benzène/AcOEt). Les halogénures réactifs

A-X utilisés ont un groupement électroattracteur en α de l'halogène. Ce sont les bromures décrits 1 à 4. Les composés B-Y 5, 6 et 7 utilisés possèdent une chaîne latérale carbonée en α de l'halogène.



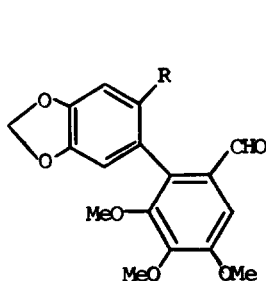
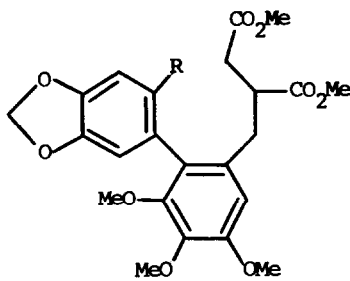
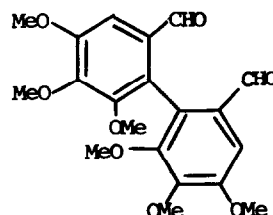
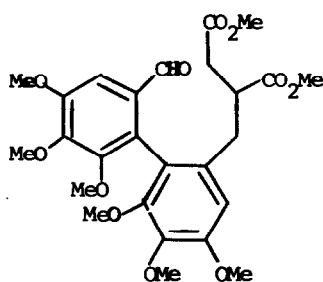
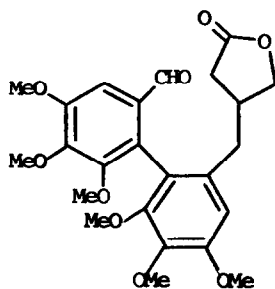
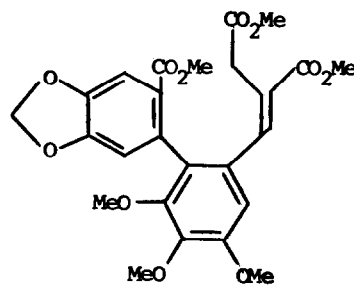
Le liquide 5 a été obtenu par iodation de l'hydrocarbure correspondant (14). Le diester éthylénique 6, F = 105-106°, a été préparé par condensation de STOBEE sur le bromo-aldéhyde 1 (Rdt : 75 %), suivie d'estérification (MeOH/H⁺). De même, par condensation de STOBEE, suivie d'hydrogénation sur Pd/C (AcOEt, 24 h), le *m,p,m'*-triméthoxybenzaldéhyde fournit l'hémiester 8, F = 145-146° (75 %). Ce dernier, réduit par Ca (BH₄)₂ dans EtOH (-10°/2 h et 25°/24 h), conduit à la lactone 9, F = 79-83° (76 %) (15). L'iodolactone 7, F = 90°, est obtenue par iodation de 9 en 10 mn par I₂ dans CHCl₃, en présence de CF₃COOAg (Rdt : 100 %).



Les composés A-X et B-Y ont été amenés à réagir dans les conditions indiquées, ce qui nous a permis d'obtenir les diphenyles nouveaux 10 à 12 et 15 à 17. Les résultats observés sont rassemblés dans le tableau suivant (rendements calculés par rapport à B-Y).

Par condensation de STOBEE sur l'aldéhyde 10, suivie d'estérification par MeOH, on obtient le triester 18 sous forme de 2 isomères séparables par chromatographie, l'un amorphe, l'autre cristallisé (F = 128-130°) (Rdt global : 70 %). 18 n'a pu être obtenu par réaction d'ULMANN entre 2 et 6. Par hydrogénation (Pd/C, AcOEt/H₂O), 18 conduit au triester amorphe 13

(2 épimères, rdt : 98 %), identique à celui obtenu par DHAL par réaction d'ULLMANN entre les halogénures 2 et 5 (14). Il n'a pas été possible d'obtenir le diphenyle dinitrile résultant de l'autocondensation de 4, pas plus que nous n'avons pu isoler le composé 14 par condensation de 4 sur 5. Le nitrile 14 (amorphe, 2 épimères) a néanmoins été obtenu avec un rendement quantitatif en traitant l'aldéhyde 12 par la *N,O*-bis(trifluoracétyl) hydroxylamine.

10, R = CO₂Me11, R = CHO12, R = CHO13, R = CO₂Me14, R = C≡N15161718

Les diphenyles 10 à 14 et 18 sont des précurseurs logiques de la stéganone et des composés apparentés, tandis que les composés 15 à 17 pourraient être des produits de départ intéressants pour la schizandrine et ses analogues.

Enfin, il convient de noter que les composés 12, 15 et 17 ont été isolés avec des rendements d'au moins 70 % et qu'ils sont probablement parmi les diphenyles les plus encombrés qui aient été jamais obtenus par réaction d'ULLMANN.

A-X	A-X ou B-Y	Proportions relatives A-X / B-Y	Conditions opératoires		diphényle obtenu F (°C), (Rdt)
			θ (°C)	t (mm)	
<u>1</u>	<u>1</u>	—	200°	60	<u>15</u> , 128° (75 %)
<u>1</u>	<u>2</u>	1	220°	40	<u>10</u> , 114,5-115° (35 %)
<u>1</u>	<u>3</u>	1	220°	40	<u>11</u> , 138-142° (30 %)
<u>1</u>	<u>5</u>	1,2	230°	30	<u>16</u> , 110-111° (a) (55 %)
<u>3</u>	<u>5</u>	1,2	230°	20	<u>12</u> , 111-113° (a) (70 %)
<u>1</u>	<u>7</u>	1,5	210°	20	<u>17</u> , 109° (70 %)

(a) : la RMN montre l'existence de deux épimères en solution.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) - N.K. KOCHETKOV, A. KHORLIN, O.S. CHIZHOV et V.I. SHEICHENKO, Tetrahedron Letters, 1961, p. 730.
- (2) - Y. IKEYA et H. TAGUCHI, Tetrahedron Letters, 1976, p. 1359.
- (3) - Y.P. CHEN, R. LIU et H.Y. HSU, Tetrahedron Letters, 1973, p. 4257.
- (4) - S.M. KUPCHAN, R.W. BRITTON, M.F. ZIEGLER, C.J. GILMORE, R.J. RESTIVO et R.F. BRYAN, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 1335.
- (5) - L.R. HUGHES et R.A. RAPHAEL, Tetrahedron Letters, 1976, p. 1543.
- (6) - A.S. KENDE et L.S. LIEBESKIND, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 267.
- (7) - F.E. ZIEGLER et J.A. SCHWARTZ, Tetrahedron Letters, 1975, p. 4643.
- (8) - R.E. DAMON, R.H. SCHLESSINGER et J.F. BLOUNT, J. Org. Chem., 1976, 41, 3772.
- (9) - E. GHERA, Y. BEN-DAVID et D. BECKER, Tetrahedron Letters, 1977 (5), 463.
- (10) - F.E. ZIEGLER, K.W. FOWLER et S. KANFER, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 8282.
- (11) - M. GOSHAEV, O.S. OTROSHCHENKO et A.S. SADYKOV, Russ. Chem. rev., 1972, 41, 1046.
- P.E. FANTIA, Synthesis, 1974, p. 9.
- (12) - L. HORNER et D.W. BASTON, Annalen., 1973, p. 910.
- (13) - B. LOEV, I. LANTOS et H. VAN HOEVEN, Tetrahedron Letters, 1974, p. 1101.
- (14) - E. BROWN et R. DHAL, travaux non publiés.
- (15) - K. YAMASHITA et M. MATSUI, Bull. Agr. Chem. Soc. Japan, 1960, 24, 716.