

SYNTHESE ET CYCLISATION ELECTROPHILE DE LA BROMHYDRINE
 DE L'ACIDE HOMOGERANIQUE

Pascal GOSSELIN et Francis ROUESSAC

E.R.A. 07 0394, Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des
 Sciences, B.P 535, 72017 LE MANS CEDEX, FRANCE

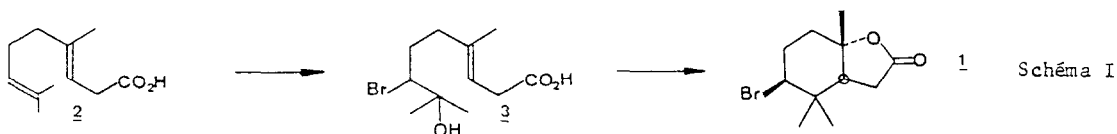
SUMMARY . A new synthesis of 5-bromohexahydro-4,4,7a-trimethyl-2(3H)-Benzofuranone (3 α ,5 β ,
 7 α) (1) was achieved by electrophilic cyclization of the bromohydrin issued from pure homoge-
 ranic acid

Un grand nombre de sesquiterpènes, dont plusieurs présentent une activité biologique
 intéressante, ont été isolés des algues marines du genre Laurencia ainsi que des mollusques
 du genre Aplysia ¹

D'un composé à l'autre, on observe la permanence d'une partie triméthyl-1,3,3 bromo-
 4 cyclohexane et, dans ce contexte, l'intérêt tant structural que stéréochimique de la bromo-
 lactone 1 est évident

Deux synthèses de 1 ont été décrites par Hoyer et Kurth qui utilisent le schéma clas-
 sique de la cyclisation d'un polyène (ici l'acide homogéranique 2) assistée par un électrophile
 . soit l'ion bromonium ², soit l'ion mercurinium ³. Malheureusement ces deux voies souffrent
 d'un rendement médiocre allant de 15 % ² à 20 % ³ par rapport à 2. Des rendements du même
 ordre, ou souvent encore plus faibles, caractérisent en général les cyclisations biomimétiques
 initiées par Br⁺ ou ses équivalents ⁴

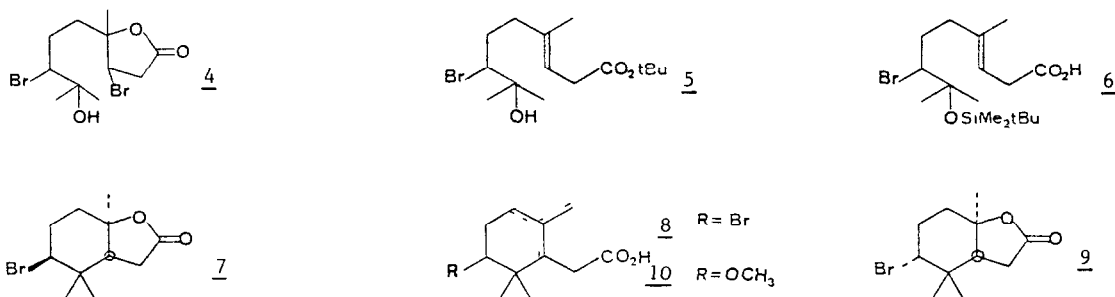
Devant ces difficultés, nous avons ainsi été amenés à mettre au point un schéma de
 synthèse de 1 par cyclisation de la bromhydrine terminale 3 de l'acide homogéranique 2 ⁵, sui-
 vant un principe récemment décrit ⁴.



La bromhydrine 3 est obtenue pure au départ de 2 avec un rendement de 54 % (1,1 équ
 NBS, Acétone-H₂O 5-1, 2 h, 0°, sur une échelle de 5 g) après extraction au bicarbonate de
 sodium à 5 %

Outre les résidus lourds, ce lavage permet d'éliminer la bromhydrine cyclisée 4 (25
 % Rdt) ainsi qu'une faible quantité de bromolactone 1 déjà formée (1,5 %).

Il est également possible d'obtenir la bromhydrine 5 au départ de l'ester tertio-
 butylique de l'acide homogéranique ⁵ pour lequel les réactions de bromolactonisation ne sont
 évidemment plus à craindre ⁶ (Rdt 90 %).



Selon l'acide utilisé pour réaliser la seconde étape (schéma I), la bromhydrine 3 conduit à différents produits

- SnCl_4 (1,5 eq, CH_2NO_2 , 0° , 5 mn) réalise la transformation désirée en lactone 1 avec un rendement de 75 %. L'utilisation d'acide homogéranique pur ⁵ conduit à la seule lactone 1 alors que celle-ci est accompagnée de la lactone à jonction cis 7 lorsqu'on part d'acide homogéranique brut qui contient environ 30 % d'isomère homonérique à double liaison Z. (Les deux lactones 1 et 7 sont cependant séparables par chromatographie liquide ²) La lactone 1 étant thermodynamiquement moins stable que 7, ces résultats sont en accord avec le mécanisme concerté de cyclisation généralement admis ⁷

- $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5 eq, CH_2Cl_2 , 20° , 4 h) provoque la formation du produit monocyclisé de type cyclohexanique à l'exclusion de la lactonisation. On obtient un mélange d'acides éthyléniques 8 qui, par traitement ultérieur par H_2SO_4 , 98 % en quantité catalytique (CH_2Cl_2 , 1 h, 20°), conduit au mélange des seules lactones à jonction cis 7 et 9 (8)

- H_2SO_4 98 % en quantité catalytique (CH_2Cl_2 , 20° , 1 h), conduit directement au mélange des lactones à jonction cis 7 et 9.

- Enfin, l'acide trifluoroacétique ne provoque pas de réaction, ce que Hoye avait déjà observé sur l'acide homogéranique 2 ²

Notre synthèse permet donc d'obtenir la lactone 1 avec un bon rendement tout en évitant l'emploi des dérivés mercuriques très toxiques précédemment utilisés ³.

L'exploitation en synthèse de cette bromolactone 1 fait l'objet de nos travaux actuels

Les auteurs remercient le Professeur H ZAMARLIK de l'Université de Tours pour ses suggestions utiles concernant ce travail

REFERENCES ET NOTES

1 - a) P.J. Scheuer "Marine Natural Products", Vol I, Acad Press, N Y. 1978 - b) D.J. Faulkner, Tetrahedron 33, 1421 (1977) - c) G.R. Pettit, C.L. Herald, M.S. Allen, R.B. Von Dreele, L.D. Vanell, J.P.Y. Kao, W. Blake, J. Amer. Chem. Soc., 99, 262 (1977) - d) F.J. Schmitz, F.J. Mc Donald, D.J. Vanderah, J. Org. Chem. 43, 4220 (1978) - e) F.J. Schmitz, K.H. Hollenbeak, J. Org. Chem. 44, 2445 (1979) - f) B.M. Howard, W. Fenical, Tetrahedron Lett. 2453 (1978) - g) B.M. Howard, W. Fenical, Tetrahedron Lett. 41 (1976) - h) M. Suzuki, A. Furusaki, N. Hashiba, E. Kurosawa, Tetrahedron Lett. 879 (1979) - i) R. Capon, E.L. Ghisalberti, P.R. Jefferies, B.W. Skelton, A.H. White, Tetrahedron 37, 1613 (1981) - j) V.J. Paul, W. Fenical, Tetrahedron Lett. 2787 (1980).

2 - T.R. Hoye, M.J. Kurth, J. Org. Chem. 43, 3693 (1978)

3 - T.R. Hoye, M.J. Kurth, J. Org. Chem. 44, 3461 (1979)

4 - A. Murai, A. Abiko, K. Kato, T. Masamune, Chem Lett. 1125 (1981) et références citées

5 - P. Gosselin, F. Rouessac, Travaux à paraître.

6 - La coupure de l'ester 5 en acide 3 est à l'étude. Par traitement de 5 au trifluorométhane-sulfonate de diméthyltertiobutylsilyl (3 eq., 3,5 eq. NET_3 , dioxanne, reflux, 30 mn) suivi de la régénération de la fonction acide (AcOH , H_2O , THF, 3⁻¹-1,5, 20° , 16 h), on obtient 6 dont l'intérêt sera rapporté ultérieurement.

7 - Voir la discussion page 3693 de la référence 2

8 - Un résultat comparable a déjà été décrit au départ des acides 10 (F. Rouessac et H. Zamarlik, Tetrahedron Lett., 3421 (1979))

Spectroscopie de RMN (CDCl_3 , TMS, δ ppm)

3 1,35 (s, 6H), 1,67 (s, 3H), 1,78 à 2,64 (m, 4H), 3,13 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,03 (m, 1H), 5,42 (t large, J = 7 Hz, 1H), 6,79 (m large, 2H)

4 1,37 (s, 6H), 1,55 (s, 3H), 1,52 à 2,40 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,44 (m, 1H)

5 1,35 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,66 (s, 3H), 1,83 à 2,51 (m, 5H), 3,00 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,02 (m, 1H), 5,37 (t large, J = 7 Hz, 1H)

6 0,12 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,35 et 1,42 (2s, 6H), 1,67 (s large, 3H), 1,83 à 2,56 (m, 4H), 3,12 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,78 (m, 1H), 5,38 (t large, J = 7 Hz, 1H), ~ 10,0 (m, 1H)

(Received in France 23 July 1982)