

SYNTHESES TOTALES ET ETUDES DE LIGNANES BIOLOGIQUEMENT ACTIFS—I

APPLICATION DE LA REACTION D'ULLMANN A LA SYNTHESE DE BIARYLES PRECURSEURS DE LIGNANES BISBENZOCYCLOOCTADIENES†

ERIC BROWN, JEAN-PIERRE ROBIN et ROBERT DHAL

Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, Route de Laval, BP 535, 72017 Le Mans, France

(Received in France 8 October 1981)

Abstract—Several biaryls bearing various substituents on both rings were synthesized in a preparative fashion, and in yields up to 88% by a technical improvement on the classical Ullmann reaction. All these biaryls bear reactive functional groups (i.e. formyl, methoxycarbonyl, dimethoxycarbonylpropyl and butanolidylmethyl) in both the *o* and *o'* positions. The biaryls **9**, **13**, **21** and **26–33** are plausible synthons for bisbenzocyclooctadiene lignans such as schizandrin and steganacin.

Les lignanes^{1–3} sont des dimères de motifs arylpropanoïdes liés entre eux au moins par le carbone β de chaque chaîne latérale. Les lignanes bisbenzo (*a*, *c*) cyclooctadiènes constituent un groupe particulier présentant en outre une liaison biaryle. Cette classe comprend: (a) les composés du type de la schizandrine **1** et des gomisines, isolés de *Schizandra chinensis*;^{4–6} (b) les composés du type de la kadsurine **2** isolée de *Kadsura japonica*⁷ et (c) la stéganacine **3** et ses analogues, isolés de *Steganotaenia araliacea* (Ombellifères) par Kupchan et coll.⁸

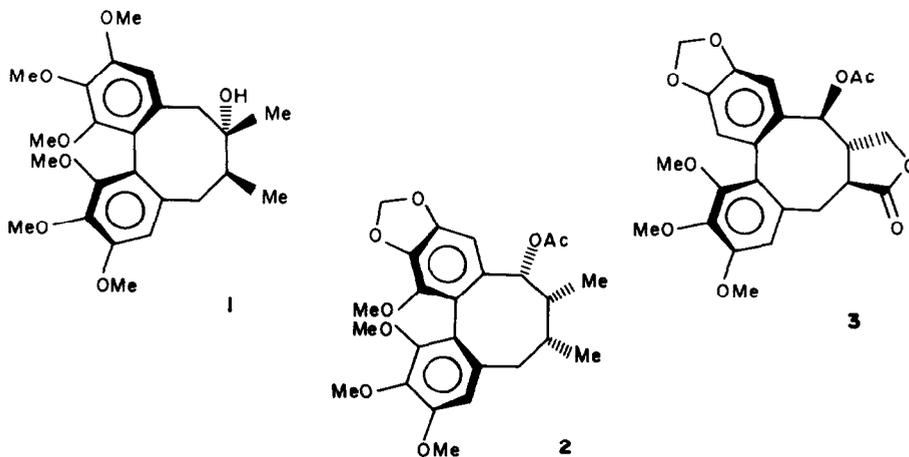
Les extraits riches en lignanes tels que **1** et ses analogues sont utilisés en médecine traditionnelle orientale comme antitussifs et déprimeurs du système nerveux central. Il a été également constaté des propriétés hépatoprotectrices pour certains d'entre eux.⁵ Les décoctions d'écorce de *Steganotaenia* sont utilisées en médecine traditionnelle africaine comme purgatif drastique. En outre, la stéganacine s'est avérée cytotoxique sur les cellules KB *in vitro*,⁸ L-1210 *in vitro*,⁹ antitubuline,¹⁰

antimitotique sur les oeufs d'oursin⁸ et antileucémique *in vivo* sur la leucémie P 388 de la souris.⁹

La stratégie, que nous avons adoptée pour la synthèse totale des lignanes appartenant à la série de la stéganacine **3**, reposait sur l'élaboration précoce, grâce à une réaction d'Ullmann optimisée, d'un biaryle substitué en *ortho* et *ortho prime* par des groupements convenables et inévitablement encombrants. Les substituants des divers halogénures d'aryle utilisés ont été choisis de façon à présenter d'emblée la fonctionnalisation et le squelette de la structure finale. Notons cependant, que selon la littérature,¹¹ la condensation d'Ullmann entre deux halogénures d'aryle encombrés est toujours délicate et les rendements décrits sont très bas.¹² Enfin, la synthèse de biaryles dissymétriques s'avère en général encore moins favorable.

Nous avons appliqué les règles énoncées par Forrest¹³ pour le choix des halogénures AX et BX', tout en effectuant une étude systématique de la température optimale et de la cinétique de la réaction. Nous avons également cherché à mettre au point une technique permettant d'améliorer le rapport surface de cuivre sur quantité d'halogénures.

†Note préliminaire: E. Brown et J. P. Robin, *Tetrahedron Letters* 2015 (1977).



SYNTHÈSE DES HALOGENURES D'ARYLE

(1) Synthèse de β -benzyl γ -butyrolactones

A notre connaissance, les β -benzyl γ -butyrolactones n'ont jamais été obtenues avec des rendements vraiment satisfaisants. Toutes les préparations connues ont ceci en commun qu'elles font intervenir une condensation de Stobbe, suivie d'hydrogénation de la double liaison éthylénique et de réduction sélective du carbonyle de l'anhydride benzylsuccinique intermédiaire.

Les rendements observés dans la littérature ne dépassent pas 25% quand l'amalgame de sodium est employé

comme réducteur.¹⁴ Le rendement en lactone est de 15% quand on réduit par le Nickel de Raney un thioester intermédiaire convenable.¹⁵ Ce même rendement est de 11% dans le cas d'une autre séquence réactionnelle plus complexe.¹⁶

Considérant ces résultats de la littérature, nous avons envisagé le Schéma 1 pour la synthèse des β -benzyl γ -butyrolactones, l'étape-clé utilisant le borohydrure de calcium¹⁷ pour réduire le sel de potassium de l'hémiester en lactone.

A partir des aldéhydes aromatiques **4a**, **4b**, et **9**, nous

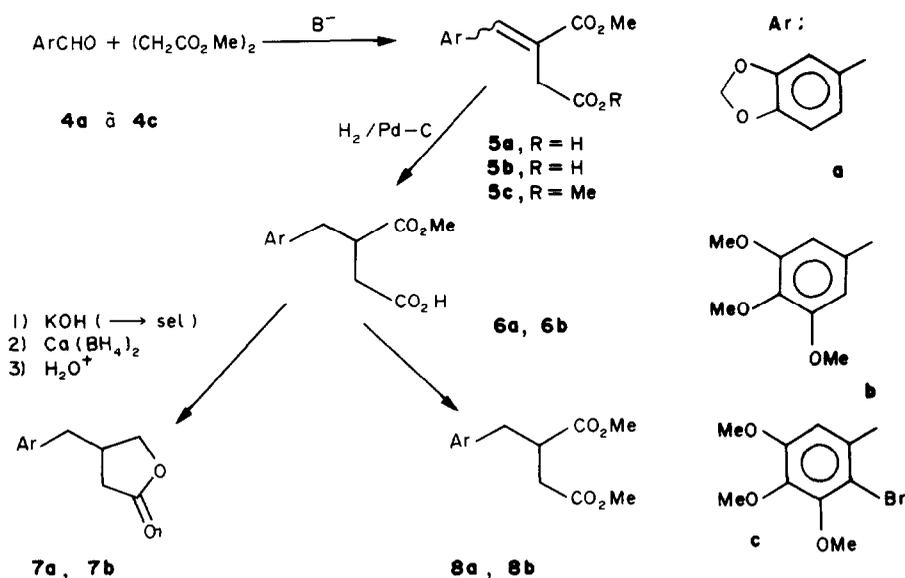


Schéma 1.

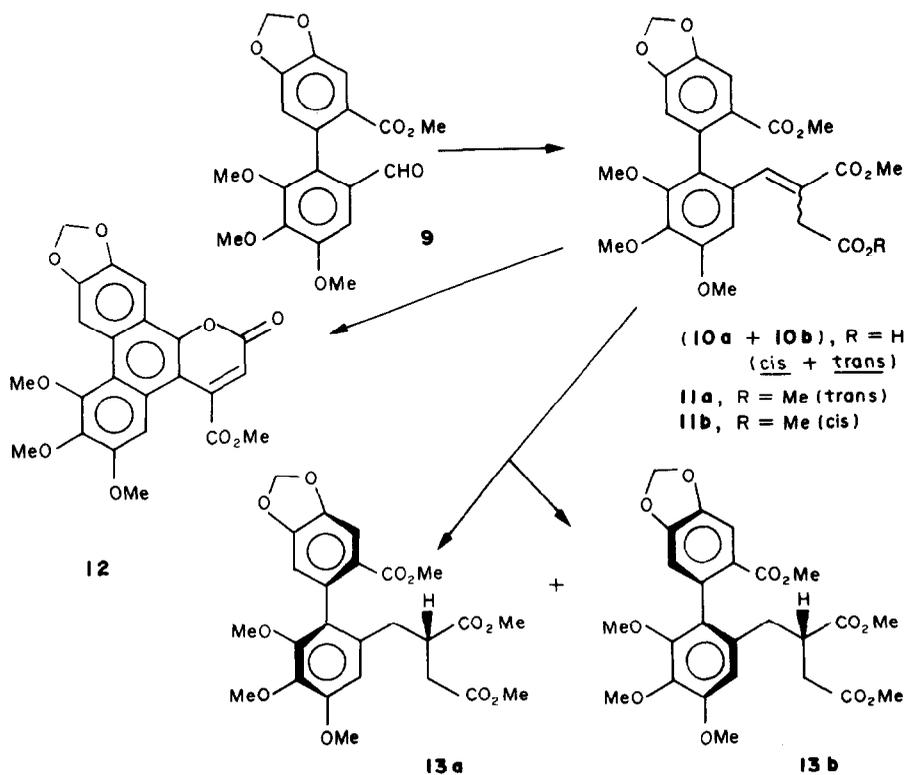


Schéma 2.

avons obtenu les hémiesters correspondants **5a**, **5b** et **10**, respectivement, en faisant appel à une condensation de Stobbe¹⁸ modifiée par Cornforth et coll.¹⁹ L'ortho-bromoaldéhyde **4c** conduit de la même façon à l'hémier correspondant (rendement brut de 79%), lequel est caractérisé par passage au diester **5c**.

Le biaryle orthocarboxaldéhyde **9** a fourni un mélange d'hémiesters **10a** + **10b** qui ont été caractérisés, également, par passage aux diesters méthyliques **11a** et **11b** correspondants (Schéma 2).

En RMN, le pic correspondant au proton éthylénique apparaît à δ 7.38 ppm pour **11a**, et à δ 6.19 pour **11b**, ce qui indique que ces composés sont respectivement les isomères *trans* et *cis*. Par chromatographie du mélange provenant de la préparation de **11a** et **11b**, nous avons isolé en faibles proportions un solide cristallisé vert-jaune, F = 239–244°, dont les constantes spectroscopiques sont compatibles avec la structure dibenzocoumarine **12**.

La réduction catalytique ($H_2/Pd-C$) des hémiesters **5a** et **5b** conduit aux hémiesters saturés **6a** et **6b** respectivement. Quant aux deux triesters éthyléniques **11a** et **11b**, ils ont été hydrogénés séparément et ils ont chacun fourni un mélange des deux atropoisomères saturés **13a** et **13b**, lesquels s'équilibrent lentement pour tendre vers un rapport molaire 1/1. Les composés **13a** et **13b** ont des protons qui sont en partie discernables en RMN, en raison de l'atropoisomérisation du diphenyle et du carbone asymétrique de la chaîne latérale. Ces deux composés se présentent sous la forme d'une huile épaisse que nous ne sommes pas parvenus à faire cristalliser, et qui ne donne qu'une seule tache en CCM.

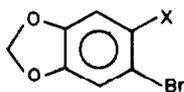
Le mode opératoire, que nous avons ensuite appliqué pour la réduction des hémiesters en lactones, utilise le borohydrure de calcium qui est facilement engendré *in situ* par action du borohydrure de sodium sur une suspension de chlorure de calcium dans l'éthanol à 95%. Ainsi, à partir des hémiesters **6a** et **6b**, on obtient les β -benzyl γ -butyrolactones **7a** et **7b**, respectivement et avec de bons rendements.

(2) Bromation et iodation de composés aromatiques substitués

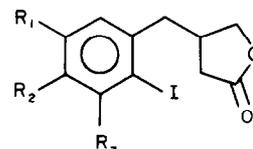
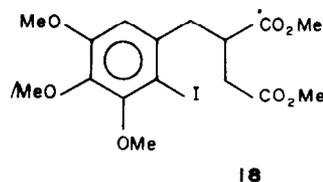
Le bromo-6 pipéronal **14** a été obtenu à partir du pipéronal **4a** commercial selon une modification du procédé de Parijs,²⁰ c'est-à-dire en utilisant simplement le brome en milieu acide acétique à +10°, pendant 24 h. Des tentatives d'amélioration du rendement initial (60–70%), utilisant l'acétate mercurique comme catalyseur, ont immanquablement échoué. Le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde **4b** n'ayant jamais été bromé à notre connaissance, nous avons là-aussi utilisé avec succès la technique de Parijs. Toutefois, nous avons observé que la bromation utilisant le chloroforme comme solvant permet d'obtenir le bromo-2 triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde **4c** avec des rendements supérieurs à 90%.

Le bromo-6 pipéronyle de méthyle **16** a été obtenu par oxydation de Jones du bromo-6 pipéronal **14** suivie d'estérification par $BF_3 \cdot MeOH$ de l'acide **15**. Le bromo-pipéronitrile **17** a été obtenu en une seule étape en traitant le bromo-6 pipéronal **14** par un excès de *N,O*-bis-trifluoroacétyl hydroxylamine.

- 14**, X = CHO
15, X = CO₂H
16 X = CO₂Me
17 X = CN



Pour la préparation des dérivés iodés aromatiques, nous avons adopté le procédé de Janssen²¹ qui utilise l'iode en solution dans le chloroforme, et le trifluoroacétate d'argent(I) comme catalyseur. L'application de cette méthode à nos composés a permis une halogénéation rigoureusement régiosélective avec des rendements élevés. Ainsi, le diester **8b** a conduit à l'iodure **18**, tandis que les β -benzyl lactones **7a** et **7b** ont fourni les iodures **19** et **20** respectivement, et avec des rendements supérieurs à 90%.



- 19**, R₁, R₂ = OCH₂O-; R₃ = H
20, R₁ = R₂ = R₃ = OMe

SYNTHESES DES BIARYLES

(1) Optimisation de la réaction d'Ullmann symétrique sur un cas particulier

Nous avons choisi, comme dérivé halogéné A-Br, le bromo-2 triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde **4c**. Les résultats des différents essais effectués sont indiqués dans le Tableau 1.

Le rendement le plus élevé en diphenyle A-A (**21**) est de 92% (CVP). Il a été observé pour des temps de réaction brefs (15 mn) et pour une température relativement élevée (250°).

Sur la Fig. 1 sont représentées les courbes donnant les fractions molaires T de AH (**4b**), A-Br (**4c**) et AA(**21**) dans le produit final, en fonction du temps t (mn) de réaction, pour une température de 190°C.

(2) Optimisation de la réaction d'Ullmann dissymétrique sur un cas particulier

Nous avons choisi l'exemple de deux bromures d'aryle ABr et A₁Br, de type AX par conséquent.¹³ Si les réactivités de chaque bromure vis-à-vis de lui-même, et vis-à-vis de l'autre sont égales, on doit obtenir la répartition statistique 1-2-1 pour les diphenyles AA, AA₁ et A₁A₁ susceptibles de se former durant la réaction d'Ullmann. Les bromures mis en présence sont le bromo-6 pipéronyle de méthyle **16** (A₁Br) et le bromo-2 triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde **4c** (ABr).

La réaction est effectuée dans des petits tubes de verre où les deux halogénures sont mélangés, à l'état fondu, à 3-4 éq. pondéraux de cuivre en poudre tassé par centrifugation. Les tubes sont disposés dans un bain métallique dont la température est contrôlée à (\pm) 5° près. Au bout d'un temps déterminé, les tubes sont refroidis, leur contenu est extrait au chlorure de méthylène à chaud et la solution est directement injectée dans une colonne de CVP. Nous avons ainsi étudié le couple température-temps et l'influence d'un excès de l'un des réactifs (ABr).

Tableau 1. Autocondensation du bromure 4c

| Essai (N°) | $\theta \pm 5$ (°C) | t (mn) | Produits de réaction | | |
|---------------|------------------------|-----------|----------------------|--------|---------|
| | | | ABr (%) | AH (%) | A-A (%) |
| 1 | 150 | 120 | 56 | 18,5 | 25 |
| 2 | 190 | 8 | 64 | 3,6 | 32 |
| 3 | 190 | 15 | 50 | 7,7 | 42 |
| 4 | 190 | 30 | 37 | 14,8 | 48 |
| 5 | 190 | 60 | 3,1 | 23,5 | 73,5 |
| 6 | 190 | 120 | 0,5 | 17,5 | 82 |
| 7 | 250 | 15 | 4,6 | 3,5 | 92 |
| 8 | 320 | 5 | 25 | 50 | 25 |

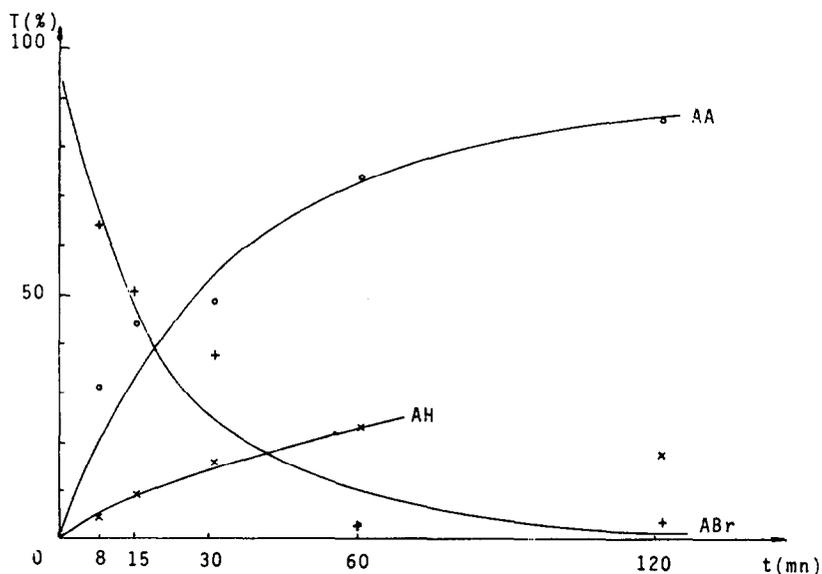


Fig. 1. Pourcentages molaires des différents produits observés dans l'autocondensation de 4c à 190°C.

Les composés susceptibles d'être rencontrés dans le produit brut de réaction sont les suivants: (1) les produits de départ n'ayant pas réagi (4c et 16); (2) les produits de déshalogenation, à savoir le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde 4b et le pipéronylate de méthyle; (3) les biaryles attendus 9, 21 et 22; (4) les fluorénone 23 à 25.

Au cours d'expériences préliminaires destinées à nous permettre d'apprécier les réactivités relatives de A_1Br (16) et ABr (4c), nous avons chauffé ces dérivés séparément en présence de cuivre. Au bout de 20 mn à 200°, A_1Br (16) fournit un mélange contenant 4.5% d' A_1H , 1.5% d' A_1Br et 94% de diphenyle A_1A_1 (22). Dans les mêmes conditions, ABr fournit le diphenyle AA (21) avec un rendement qui ne dépasse pas 70%. Ces résultats montrent que A_1Br (16) est plus réactif que ABr (4c). Au bout de 20 mn à 250°, on ne trouve plus de bromure de départ dans les produits de réaction. Ces constatations ayant été faites, nous avons abordé l'étude de la réaction de ces deux bromures l'un sur l'autre, ABr étant utilisé en excès. Nous avons déterminé le taux de conversion T

(%) de A_1Br en diphenyle AA_1 (9) (au bout de 20 mn à 250°), en fonction du rapport molaire ABr/A_1Br dans le mélange initial. Par exemple, pour un rapport $ABr/A_1Br = 1$, nous avons obtenu en fin de réaction 28% d' A_1A_1 , 38% d' AA_1 et 17% d'AA. Ce résultat confirme que le plus réactif des deux bromures est bien A_1Br (16), puisqu'il se forme plus d' A_1A_1 que d'AA dans la réaction.

La Fig. 2, qui donne T (%) en fonction de ABr/A_1Br , montre que $T \rightarrow 100\%$ quand $ABr/A_1Br \rightarrow \infty$. En particulier, $T = 96\%$ quand $ABr/A_1Br = 20$ (la CPV montre dans ce cas qu'il y a moins de 0.2% de A_1A_1 dans le mélange final).

Nous constatons également que pour un rapport $ABr/A_1Br = 2$, le rendement CPV en AA_1 atteint déjà 51%.

Les expériences précédentes nécessitent des temps nettement plus courts (20 mn) que les temps généralement indiqués (ou préconisés) dans la littérature pour les réactions d'Ullmann. Ceci est dû, selon nous, à la très grande surface de contact entre le mélange fondu des

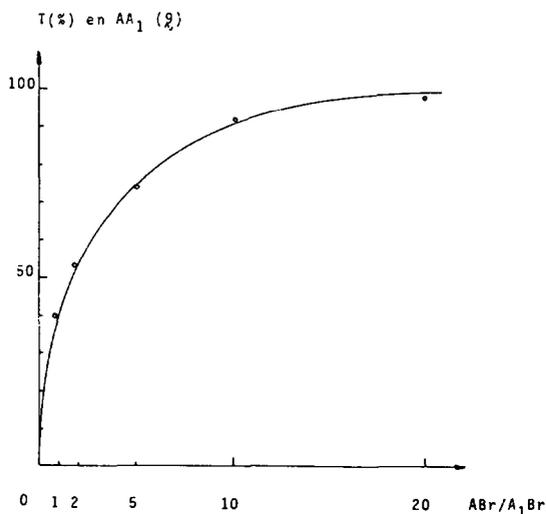


Fig. 2. Pourcentage de biaryle dissymétrique AA₁ (9) formé au cours de la réaction d'Ullmann dissymétrique 4c+16.

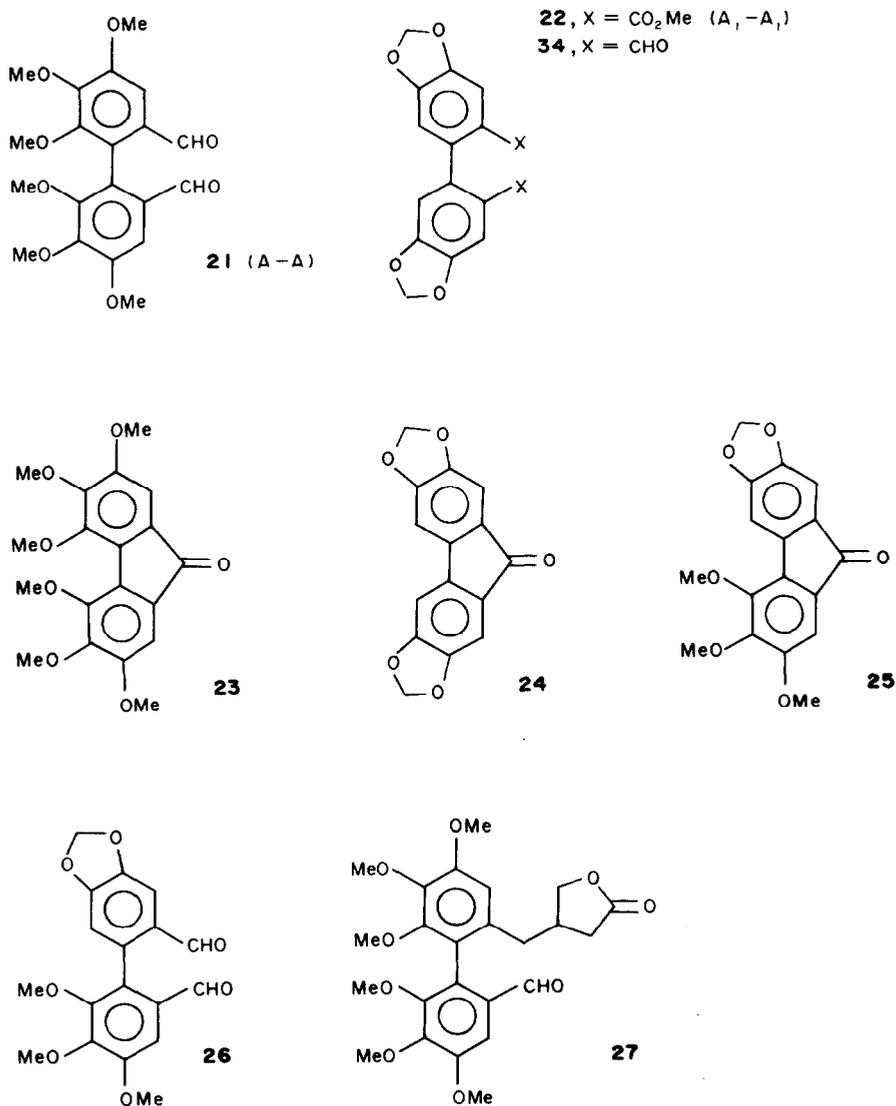
halogénures et la poudre de cuivre, qui est utilisée en large excès (5 éq. pondéraux) et qui est tassée par centrifugation. Si la température de la réaction est égale ou supérieure à 250°, on observe l'apparition des fluorénones **23** à **25**. Par contre, en abaissant la température, on favorise la formation des composés déshalogénés (**4b** et pipéronylate de méthyle).

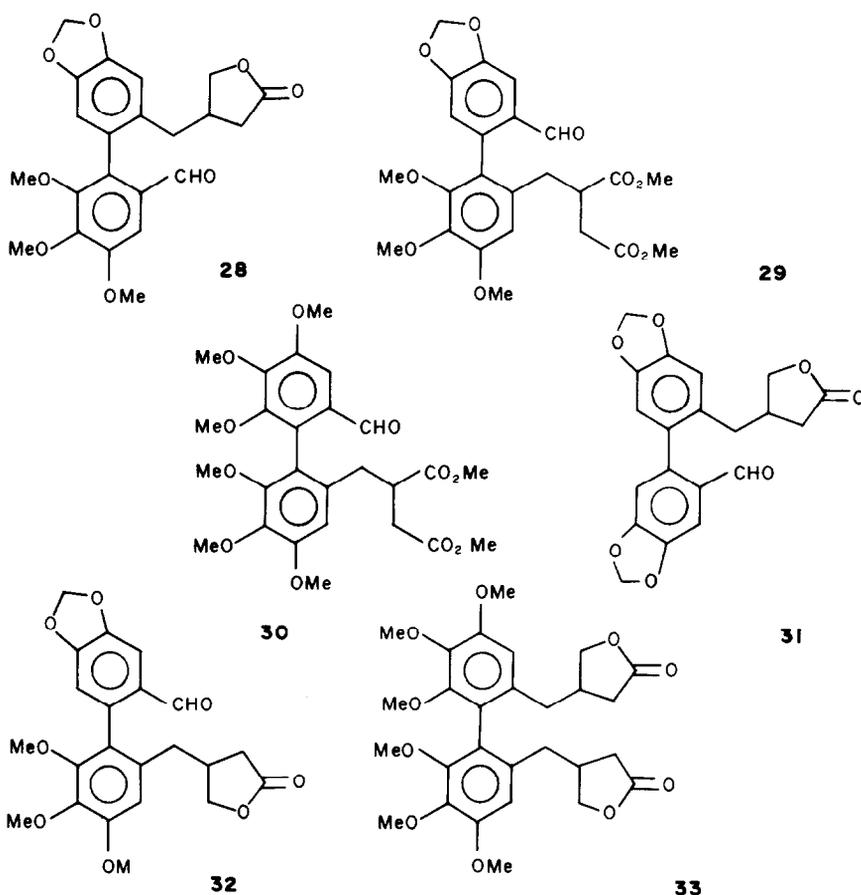
En conclusion, les résultats que nous venons d'exposer nous ont incité à essayer les conditions opératoires suivantes, pour toutes nos synthèses de biaryles dissymétriques (en appelant A₂X' l'halogénure le moins réactif): A₂X'/A₁X > 1; $\theta = 240^\circ\text{C}$; $t = 20$ mn.

(3) Synthèse de divers biaryles

Nous avons synthétisé par réaction d'Ullmann douze biaryles différents, à savoir les composés **9**, **13**, **21**, **22**, et **26** à **33**.

Le composé **11**, dont la synthèse a été décrite ci-dessus, n'a pu être obtenu par réaction d'Ullmann entre les deux halogénures d'aryle **5c** et **16**. Nous ne sommes parvenus à obtenir, par réaction d'Ullmann, le diphenyle dinitrile symétrique résultant de l'autocondensation de bromo-2 pipéronitrile **17**, ce qui tendrait à





indiquer qu'un groupement nitrile en *ortho* de l'halogène est défavorable à la réaction.

Le Tableau 2 récapitule les rendements de leurs préparations et les points de fusion des biaryles précédents (les rendements indiqués pour les biaryles symétriques sont ceux observés dans le cas de l'autocondensation des dérivés halogénés correspondants).

Ainsi que nous l'avons déjà mentionné, les conditions les plus favorables sont réunies, pour une réaction d'Ullmann dissymétrique, quand le couple d'halogénures est du type (A_{Br} + B_I). C'est le cas notamment des essais No. 7 à 11, qui conduisent aux diphenyles correspondants 27 à 31, avec des rendements qui atteignent 70% dans certains cas. Le bromure A_{Br} étant plus réactif que B_I, la réaction d'Ullmann fournit principalement les deux composés AA et AB, dont les propriétés physiques sont en général très différentes, et dont la séparation est de ce fait relativement aisée par cristallisation ou chromatographie.

L'essai No. 7 constitue un exemple particulièrement intéressant, en ce sens que le bromure 4c (A_{Br}) et l'iodure 20 (B_I) sont moins réactifs vis-à-vis de l'autocondensation que vis-à-vis de la réaction dissymétrique. Avec deux éq. de bromure 4c pour un éq. d'iodure 20, on obtient 0.7–0.75 éq. de diphenyle symétrique 21 et 0.65–0.70 éq. de dissymétrique 27. Si les deux halogénures sont utilisés en quantités équimoléculaires, il se forme 0.35–0.40 éq. de 21 et 0.50–0.55 éq. de 27. Dans les deux cas, le diphenyle symétrique 33 (BB) ne se forme qu'à l'état de traces. Ceci ne veut d'ailleurs pas dire que l'autocondensation de 20 (B_I) sur lui-même soit im-

possible. En effet, nous avons observé qu'en opérant à des températures plus élevées (260°) pendant 30 mn. 20 conduisait au diphenyle 33 avec des rendements supérieurs à 50%.

L'essai No. 8 a conduit à des rendements plus faibles. Cependant, le biaryle dissymétrique 28 peut être entièrement séparé du biaryle symétrique 21 (AA) par une seule cristallisation. De cette façon nous avons pu préparer au cours d'une série de 32 essais simultanés 110 g de composé dissymétrique 28.

Dans l'essai No. 12, en plus du biaryle 32 attendu, il se forme de petites quantités du biaryle symétrique 34.

A notre connaissance, il n'est pas fait mention dans la littérature de réactions d'Ullmann effectuées avec des halogénures d'aryle substitués en *ortho* par des groupements encombrants porteurs de fonctions esters ou lactones. Nos résultats démontrent que de tels groupements ne sont pas nuisibles et qu'ils sont stables dans les conditions de la réaction d'Ullmann.

CONCLUSION

Nous avons synthétisé par réaction d'Ullmann un certain nombre de biaryles substitués en 2 et 2' par des groupements encombrants. Certains d'entre eux, tels que le composé 33 sont parmi les diphenyles les plus "encombrés" jamais obtenus par réaction d'Ullmann. Certains composés dissymétriques ont été obtenus avec des rendements de l'ordre de 70%.

Enfin, les diphenyles 9, 13, 21 et 26 à 32 constituent des précurseurs logiques des lignanes bis-benzocyclo-octadiéniques tels que la stéganacine ou la schizandrine.

Tableau. 2. Conditions opératoires et rendements des préparations de divers diphenyles

| Essai N° | Biaryle | F (°C) (solvant) | REACTION D'ULLMANN | | | |
|-------------|---------|--|--------------------|---------------|--------|---------|
| | | | Rapport ABr/BX | θ (°C) | t (mn) | Rdt (%) |
| 1 | 9 | 114,5-115 (MeOH) | 1,1 | 180 | 20 | 35-45 |
| 2 | 11 | 128-130 (éther) | | | | 0 |
| 3 | 13 | liquide | 1,6 | 200 | 180 | 61 |
| 4 | 21 | 128-129 (éther) | - | 250 | 15 | 75-81 |
| 5 | 22 | 160-160,5 (C ₆ H ₆ /éther) | - | 190 | 30 | 88 |
| 6 | 26 | 138-142 (C ₆ H ₆) | 1 | 250 | 15 | 30 |
| 7 | 27 | 110-112 (éther) | 1,5 | 210 | 20 | 70 |
| 8 | 28 | 160,5-162 (éther/CH ₂ Cl ₂) | 1,2 | 230 | 15 | 42-48 |
| 9 | 29 | 111-113 (éther) | 1,2 | 230 | 20 | 70 |
| 10 | 30 | 110-111 (éther) | 1,2 | 230 | 30 | 55 |
| 11 | 31 | 185-187 (CH ₂ Cl ₂ /éther) | 1,2 | 220 | 30 | 45-53 |
| 12 | 32 | 154-165 (CH ₂ Cl ₂ /éther) | 1,5 | 225 | 35 | 59 |
| 13 | 33 | 165-166 (CH ₂ Cl ₂ /éther) | 1,5 | 240 | 45 | 60-62 |

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 257. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur les appareils suivants: Varian A 60, Hitachi R 24, Jeol MH 100 et Cameca 250. La référence interne est le tétraméthylsilane; l'échelle des déplacements chimiques est exprimée en unités δ . Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Varian, modèle MAT 311. Les analyses élémentaires ont été confiées au Centre de Microanalyse du CNRS (ICSN, Gif-sur-Yvette). Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un microscope à point de fusion Zeiss. Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un chromatographe Intersmat, modèle 120 (phase SE 30). Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées à l'aide de plaques Merck prêtes à l'emploi avec indicateur de fluorescence. Les chromatographies "préparatives" ont été effectuées sous pression (1 à 3 bars) à l'aide de gel de silice Merck de type Si 60.

Le cuivre en poudre utilisé dans les réactions d'Ullmann est le *copper bronze* de Koch-Light (Réf. 1103 h). Les masses de cuivre employées sont de 3 à 5 fois supérieures aux masses totales de dérivés halogénés mis en présence. Le cas échéant, le cuivre est activé selon la méthode d'Adams.²²

(Méthylènedioxy-3,4 benzylidène) α -hémisuccinate de méthyle 5a

Dans un réacteur, on introduit, sous un courant d'azote sec, du sodium en morceaux (104 g, 4,5 mol) puis du méthanol sec (1650 ml). Lorsque tout le sodium est dissous, on porte à reflux et ajoute en 20 mn, un mélange de pipéronal 4a (450 g, 3 mol) à chaud dans du succinate de diméthyle (630 g, 4,3 mol) fraîchement distillé. Lorsque la CCM montre que tout l'aldéhyde a été consommé (60 mn), un tiers du méthanol est distillé. L'ensemble

est alors refroidi à 0° et l'on acidifie à pH 1 à l'aide d'HCl commercial à 50% refroidi à -20°. L'hémisester 5a brut se sépare sous forme d'une huile jaune épaisse qui prend en masse. La solution surnageante est extraite au chlorure de méthylène et le solide précédent est repris par le même solvant. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées à la saumure, séchées et évaporées. Le résidu jaune épais est repris par le minimum d'éther éthylique à chaud. Par refroidissement, la solution obtenue abandonne l'hémisester 5a brut (550 g, 69,5%) qui est recristallisé dans un mélange benzène-acétate d'éthyle. On obtient ainsi 510 g de cristaux blancs, F = 138-139°. Litt.²³ F = 136-138°.

(Méthylènedioxy-3,4 benzyl) α -hémisuccinate de méthyle 6a et (Méthylènedioxy-3,4 benzyl) succinate de diméthyle 8a

L'hémisester éthylénique 5a (100 g) est dissous dans de l'acide acétique (600 ml) à chaud et additionné de Pd/C à 5% (15 g), puis le mélange est hydrogéné à l'autoclave (30°, 30 atm., 16 h). Après filtration et évaporation, on obtient une huile incolore qui est dissoute dans Et₂O. La solution obtenue, additionnée d'éther de pétrole jusqu'à trouble léger, puis abandonnée à 10°, laisse déposer des cristaux blancs, F = 90-92° (aiguilles) de l'hémisester 6a (98,5 g, 97,5%).

L'estérification de 6a (10 g) (H₂SO₄ à 5%/MeOH, 3 h à reflux), suivie des traitements habituels, fournit le diester liquide 8a correspondant (9,7 g, 97%). *Hémisester 6a*: F = 92-93° (éther). Calc. (C₁₃H₁₄O₆): C, 58,69; H, 5,26; O, 36,07. Tr.: C, 58,63; H, 5,26; O, 36,21%. IR ν max (Nujol): 1730, 1700, 1608 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 10,96 (1H, s large, CO₂H), 6,67 (3H, m, H arom), 5,94 (2H, s, OCH₂O), 3,67 (3H, s, OCH₃); 3,3 à 2,4 (5H, H aliph). *Diester 8a*. IR ν max (CCl₄): 1743, 1510, 1494 cm⁻¹. RMN (CCl₄)

δ 6.58 (3H, H arom), 5.87 (2H, s, OCH₂O), 3.62 (9H, 2s, 3 OCH₃), 3.1 à 2.3 (5H, H aliph).

(Triméthoxy-3,4,5 benzylidène) α -hémisuccinate de méthyle 5b

Traité par du sodium (16.7 g) et du succinate de diméthyle (96 g) de la même façon que le pipéronal 4a, le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde 4b (65 g) conduit à l'hémioester 5b sous la forme d'une huile jaune d'or (92 g, 94%) qui est utilisée brute pour la manipulation suivante.

Triméthoxy-3,4,5 benzyl α -hémisuccinate de méthyle 6b et Triméthoxy-3,4,5 benzylsuccinate de diméthyle 8b

L'hémioester éthylénique brut 5b (130.6 g) est dissous dans AcOEt (500 ml); la solution est additionnée de Pd/C à 5% (10 g) et placée à l'autoclave à hydrogène (50 atm., 30°, 16 h). La suspension est ensuite filtrée et évaporée. L'huile jaune pâle obtenue par trituration dans l'éther, abandonne des prismes blancs (68.2 g) du composé 6b $F = 128-129^\circ$ (éther). Le surnageant est évaporé et repris par un mélange d'éther et d'hexane. La solution obtenue laisse déposer 8.1 g de cristaux de 6b (Rdt total = 58.5%). On obtient le diester 8b, $F = 62-65.5^\circ$, de la même façon que 8a et avec un rendement de 92%. **Hémioester 6b:** $F = 128-129.5^\circ$ (éther). Calc. (C₁₅H₂₀O₇): C, 57.72; H, 6.41; Tr.: C, 57.51; H, 6.49%. IR ν max (CCl₄): 2950, 1735, 1710, 1590 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) δ 5.36 (1H, s large, CO₂H), 6.37 (2H, s, H arom), 3.83 (9H, s, 3 OCH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.4 à 2.3 (5H, H aliph). **Diester 8b:** $F = 62-62.5^\circ$. Calc. (C₁₆H₂₂O₇): C, 58.92; H, 6.75. Tr.: C, 58.85; H, 6.77%.

Bromo-2 triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde 4c

Méthode I. Nous avons utilisé la technique de Parijs.²⁰ A partir de 50 g de triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde 4b, on obtient ainsi 38.5 g (55%) d'un produit cristallisé, $F = 69.5-71^\circ$ (benzène/éther de pétrole léger 1/10) en accord avec la littérature.²⁴

Méthode II. A une solution mécaniquement agitée de l'aldéhyde 4b (147 g) dans CHCl₃ sec (1.5 l) est ajoutée à TA, en 10 mn une solution de brome (155 g) dans CHCl₃ (750 ml); l'agitation est poursuivie 15 mn, l'acide bromhydrique étant en permanence, entraîné par un fort courant d'azote. La solution organique est ensuite lavée successivement par des solutions saturées de NaHSO₃, NaHCO₃, NaCl, puis séchée (MgSO₄) et évaporée. L'huile jaune pâle résiduelle est ensuite triturée dans l'éther de pétrole léger et fournit 195.4 g (91.3%) de fines aiguilles du bromure 4c, $F = 69.5-71^\circ$. Litt.²⁴ $F = 70.5-71.5^\circ$. IR ν max (Nujol): 1695, 1581, 1569 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 10.30 (1H, s, CHO), 7.73 (1H, s, H arom), 4.01 (3H, s, OCH₃), 3.94 (6H, s, 2 OCH₃).

Bromo-2 triméthoxy-3,4,5 benzylidène succinate de diméthyle 5c

En utilisant la même méthode que pour la préparation de l'hémioester 5a, mais en partant de bromo-2 triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde 4c (2.94 g), en utilisant du succinate de méthyle (2.32 g) et du sodium (0.37 g), on obtient un hémioester (3.42 g, 79%) qui a été transformé en diester cristallin 5c, $F = 105-106^\circ$ (éther), par estérification par le mélange BF₃-MeOH au reflux (6 h), suivie d'un traitement par une solution de NaHCO₃ saturée, extraction au chlorure de méthylène, lavage et évaporation. Calc. (C₁₆H₁₉O₇Br): C, 47.66; H 4.71; Tr.: C, 47.64; H 4.65%. IR ν max (Nujol): 1740, 1714 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 7.81 (1H, s, H éthylénique), 6.87 (1H, s, H arom), 6.72 à 6.88 (15 H, 5s, 5 CH₂O), 3.37 (2H, s, CH₂-C = C).

(Bis-méthoxycarbonyl-2,3 propèn-1 yl-1)-6 méthoxycarbonyl-2' méthylènedioxy-4',5' triméthoxy-2,3,4 biphényle 11a + 11b (isomères cis + trans)

A une solution de méthylate de sodium (sodium, 0.154 g; méthanol, 2 ml) sont ajoutés, sous azote et en agitant, du benzène sec (10 ml) puis du succinate de diméthyle (0.78 g, 5.34 mmol), suivis de 9 (préparation décrite ci-après) (1 g, 2.67 mmol). Le mélange orangé est maintenu 4 h au reflux, puis est ensuite refroidi et acidifié par HCl à 30% glacé. La phase organique est séparée, lavée à la saumure, séchée et évaporée. Le résidu jaune (1.24 g) est directement estérifié par du complexe BF₃/méthanol (1.1 ml) en solution dans le méthanol (1.5 ml), puis traité par une

solution saturée de NaHCO₃. Après extraction à l'éther, suivie de séchage et évaporation, le résidu huileux jaune pâle obtenu (0.98 g) est chromatographié sur silice (éluant: benzène/acétate d'éthyle). Le produit de tête 11a (650 mg, 49%) qui est liquide, montre en IR trois types de fonctions ester. Le produit suivant 11b (130 mg, 10%) cristallise dans l'éther, $F = 128-130^\circ$, et représente un spectre IR analogue à celui de 11a. Le produit de queue est la dibenzocoumarine 12 (70 mg, 6%); après évaporation du solvant, 12 est obtenu sous la forme de cristaux d'un jaune très intense, $F = 239-244^\circ$ (déc.).

Triester 11a. Liquide. SM: Calc. (C₂₅H₂₆O₁₁): 502.14749. Tr.: 502.1476. IR ν max (CCl₄): 2959, 1740, 1730, 1724 cm⁻¹. RMN (CCl₄), δ 7.38 (1H, s), 7.30 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.06 (2H, m, OCH₂O), 3.85 (6H, s, 2 OCH₃), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.64 (3H, s, OCH₃), 3.56 (3H, s, OCH₃), 3.53 (3H, s, OCH₃), 3.36 (2H, s large, CH₂ allylique). **Triester 11b.** $F = 128-130^\circ$ (éther). Calc. (C₂₅H₂₆O₁₁): C, 59.79; H, 5.18; Tr.: C, 59.75; H, 5.23%. SM: Calc. (C₂₅H₂₆O₁₁): 502.14749. Tr.: 502.1476. IR ν max (CCl₄): 2958, 1748, 1731, 1717 cm⁻¹. RMN (CCl₄) δ 7.28 (1H, s, H arom); 6.56-6.54 (2H, 2s, H arom): 6.19 (1H, s large, H-C = C); 6.98 (2H, s, O-CH₂O); 3.79 (6H, s, 2 OCH₃); 3.59 (3H, s, OCH₃); 3.54 (3H, s, OCH₃); 3.50 (6H, s, 2 OCH₃); 3.13 (2H, s large, CH₂-C = C). **Dibenzocoumarine 12:** $F = 239-244^\circ$ (déc.) (CH₂Cl₂). SM: Calc. pour (C₂₃H₁₈O₉): 438.0951. Tr.: 438.0947. IR ν max (Nujol): 1730, 1604, 1500 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 8.98 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.06 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.20 (2H, s, OCH₂O), 4.03 à 3.96 (12 H, 4s, 4 OCH₃).

(Bis-méthoxycarbonyl-2,3 propyl-1)-6 méthoxycarbonyl-2' méthylènedioxy-4',5' triméthoxy-2,3,4 biphényle 13 (mélange d'isomères)

Préparation à partir du triester 11a. Le triester éthylénique 11a (504 mg) est placé sous atmosphère d'hydrogène dans l'acétate d'éthyle (20 ml) en présence de Pd/C à 5% (100 mg) (25°, 50 atm., 24 h). La suspension est filtrée et par évaporation du filtrat, on obtient le mélange d'esters 13 sous forme d'une huile incolore (501 mg, Rdt quantitatif), qui ne donne qu'une seule tache en CCM dans 3 systèmes de solvants (C₆H₆/AcOEt, Et₂O/AcOEt, CH₂Cl₂/MeOH).

Préparation à partir du triester 11b. Le triester éthylénique 11b (50 mg) est traité dans les mêmes conditions que 11a: Pd/C (20 mg)/acétate d'éthyle (5 ml) et conduit de façon quantitative au triester hydrogéné 13, lequel présente des caractéristiques chromatographiques et spectroscopiques en tout point identiques à celles du composé hydrogéné obtenu dans la manipulation précédente.

Mélange des triesters (13a + 13b) (liquide). SM: Calc. (C₂₅H₂₆O₁₁): 504.163644; Tr.: 504.1630. IR ν max (film): 2958, 1723, (1738 dans CCl₄), 1602 cm⁻¹. RMN (C₆D₆). **Isomère 13a:** 7.58 (1H, s), 6.66 (1H, s, H arom), 6.62 (1H, s, H arom), 5.52 (2H, s, OCH₂O), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.58 (6H, s, OCH₃), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.38 (3H, s, OCH₃), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.3 à 3 (1H, m, H tertiaire), 3.0 à 2.7 (2H, m, CH₂CO₂CH₃), 2.7 à 2.5 (2H, m, CH₂ benzylrique). **Isomère 13b:** 7.58 (s), 6.63 (1H, s, H arom), 6.50 (1H, s, H arom), 5.52 (2H, s).

(Méthylènedioxy-3,4 benzyl)-3 butanolate-4 7a

L'hémioester 6a (8 g) est dissous dans une solution aqueuse de KOH 2N et le pH est ensuite ajusté à 7 (HCl N). Puis, la solution aqueuse est évaporée sous pression réduite, et l'huile jaune pâle résiduelle est reprise par l'éthanol à chaud (200 ml). On ajoute sous agitation du CaCl₂ anhydre pulvérulent (8.4 g) et à la solution refroidie à +10°, on additionne goutte à goutte sous azote, une solution alcaline de borohydride de sodium (NaBH₄, 4.5 g; KOH, 0.7 g; eau, 10 ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h puis traité par HCl aqueux à 50% (refroidi à -20°) jusqu'à pH 1. La solution est concentrée sous pression réduite et extraite au chlorure de méthylène. La solution organique est lavée à la saumure puis séchée et évaporée; le résidu est repris par CH₂Cl₂ et filtré à travers une courte colonne de silice (CH₂Cl₂). Par évaporation, il reste une huile incolore (6.1 g, 93%) qui est constituée de composé 7a pur d'après la CCM et qui est utilisée telle quelle dans la manipulation suivante.¹⁴ Calc. (C₁₇H₁₇O₄): C, 65.47; H, 5.45; O, 29.08. Tr.: C, 65.67; H, 5.69; O, 28.88%. IR ν

max (CCl₄): 2890, 1780 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 6.62 (H, m, H arom), 5.88 (2H, s, OCH₂O), 4.38 et 4.23 (1H, A de ABX, CH₂-O), 4.03 et 3.88 (1H, B de ABX, CH₂-O), 3.0 à 2.0 (3H, CH₂ benzyle et proton tertiaire (X de ABX).

(Triméthoxy-3,4,5 benzyl)-3 butanolide-4 7b

L'hémiester **6b** (31.2 g) traité dans les mêmes conditions que l'hémiester **6a**, fournit une huile jaune pâle qui, par trituration dans l'éther, laisse déposer 20,2 g (76%) de cristaux blancs du composé **7b**. Par recristallisation dans le mélange CHCl₃/Et₂O, on obtient des cristaux F = 79–83°. Litt.¹⁶ F = 81–83°. IR ν max (CCl₄): 2930, 1780, 1590 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 6.42 (2H, s, H arom), 4.5 à 4 (2H, m, CH₂O), 3.95 (9H, s, 3 OCH₃), 2.9 à 2.3 (5H, H aliphatiques).

(Iodo-2 triméthoxy-3,4,5 benzyl) succinate de diméthyle 18, (iodo-2 méthylènedioxy-4,5 benzyl)-3 butanolide-4 19 et (iodo-2 triméthoxy-3,4,5 benzyl)-3-butanolide-4 20

Les iodures **18–20** ont été synthétisés selon le procédé général suivant, à partir des composés **8b**, **7a** et **7b** respectivement. Le composé aromatique à ioder est mis en solution (5%) dans CHCl₃ sec. On ajoute ensuite 1.05 éq. de CF₃CO₂Ag, puis, goutte à goutte, en agitant au fur et à mesure de la décoloration, 1.1 éq. molaire d'iode en solution saturée dans CHCl₃. Après 3 h d'agitation, la solution est filtrée et le précipité (AgI) lavé au chloroforme. Les solutions organiques sont réunies, lavées successivement avec des solutions saturées de Na₂S₂O₃, NaHCO₃ et enfin NaCl, puis sont séchées et évaporées. De cette façon, **8b** conduit à l'iodure liquide **18** (Rdt: 88%). SM. Calc. (C₁₆H₂₁IO₇): 452.03318; Tr.: 452.0333. IR ν max (CCl₄): 2880, 1740, 1110 cm⁻¹. RMN (CCl₄), δ 6.62 (1H, s, H arom), 3.85 et 3.82 (9H, s, OCH₃ du cycle), 3.65 (3H, s) et 3.63 (3H, s, CO₂CH₃), 3.40–2.40 (5H, H aliph).

L'iodure huileux brut obtenu à partir de **7a** (88 g) est repris par un minimum de CH₂Cl₂. Après addition d'éther, le mélange laisse déposer des prismes de l'iodure **19** F = 105–107° (123 g, 89%). Calc. (C₁₂H₁₁IO₄): C, 41.65; H, 3.18. Tr.: C, 41.54; H, 3.31%. SM. Calc. (C₁₂H₁₁IO₄): 345.9702. Tr.: 345.9700. IR ν max (Nujol): 1758 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 7.20 (1H, s, H arom), 6.67 (1H, s, H arom), 5.94 (2H, s, OCH₂O), 4.5 à 3.9 (2H, m, CH₂O), 3.0 à 2.2 (5H, H aliph).

Traité de façon similaire, l'huile incolore obtenue par iodation de **7b** (26.6 g) fournit l'iodure **20** (Rdt quantitatif, 39 g), F = 90° (prismes). Calc. (C₁₄H₁₇IO₃): C, 42.88; H, 4.33; O, 20.4; Tr.: C, 42.93; H, 4.20; O, 20.13%. IR ν max (Nujol): 1777, 1582 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 6.63 (1H, s, H arom), 4.5 à 4 (2H, m, CH₂O), 3.87 (9H, s, 3 OCH₃), 3 à 2.3 (5H, H aliph).

Acide bromo-2 méthylènedioxy-4,5 benzoïque 15

On dissout du bromo-6 pipéronal **14** (22.9 g) dans 500 ml d'acétone distillée. La solution est refroidie à 10°, puis on ajoute sous agitation 30 ml (1.2 éq.) de réactif de Jones et on laisse la température remonter à 20°. 16 h plus tard, la majeure partie de l'acétone est évaporée sous pression réduite, le mélange réactionnel est filtré et versé dans de l'eau glacée. Le précipité blanc est filtré et le filtrat est extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est évaporée, le résidu est repris par le minimum d'acétone puis versé dans de l'eau glacée. Le précipité est lavé à l'eau glacée, puis séché sous vide à l'étuve, ce qui fournit une poudre blanche microcristalline (22.05 g, 90%). Par recristallisation dans le mélange acétone/éther, on obtient de fins cristaux de l'acide **15**, F = 205–208°. Litt.²⁵ F = 203–208°.

Bromo-2 méthylènedioxy-4,5 benzoate de méthyle 16b

On dissout l'acide **15** (12.25 g) dans du méthanol anhydre (60 ml), puis on ajoute sous agitation de l'acide sulfurique concentré (2 ml). La solution est portée au reflux 3 h. Après les traitements habituels, on obtient par cristallisation dans le méthanol des aiguilles translucides de l'ester **16** (11.5 g, 89%), F = 88–88.5°. Litt.²⁶ F = 84–87°.

Bromo-2 méthylènedioxy-4,5 benzonitrile 17

On dissout du chlorhydrate d'hydroxylamine (0.069 g) dans l'anhydride trifluoroacétique (0.7 ml) et on porte au reflux, sous

azote sec pendant 90 mn. Ensuite, on évapore l'excès d'anhydride à 20° sous pression réduite. La totalité de la N,O-bis-trifluoroacétyl hydroxylamine ainsi formée est reprise par du toluène anhydre (10 ml), puis l'on ajoute du bromo-6 pipéronal **14** (160 mg) et agite jusqu'à dissolution complète. On ajoute ensuite de la pyridine anhydre (0.3 ml) et porte au reflux (1 h). Le mélange réactionnel est refroidi, lavé à l'eau, séché puis évaporé. On obtient une pâte incolore qui, par trituration dans l'éther, fournit des cristaux blancs, F = 88–90° du composé **17**.²⁷ IR ν max (Nujol): 3046, 2223, 1610 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 7.1 (1H, s, H arom), 7.0 (1H, s, H arom), 6.1 (2H, s, OCH₂O).

Formyl-2 méthoxycarbonyl-2' méthylènedioxy-4',5' triméthoxy-4,5,6 biphényle 9

On broie finement dans un mortier un mélange d'ester **16** (20 g) et de bromo-2 triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde (21.2 g), puis on incorpore, par petites portions, du cuivre pulvérulent (80 g) activé. Le mélange est ensuite tassé dans un ballon puis placé dans un bain métallique à 180° pendant 20 mn. La masse compacte obtenue est extraite au chloroforme à chaud et la solution est évaporée. Le résidu brun est dissous dans CHCl₃. Après filtration sur alumine basique, la solution laisse déposer de longues aiguilles blanches, F = 159°, du diphenyle diester **22** (décrit ci-après). Par évaporation du filtrat, on obtient une pâte orangée (30.1 g) qui est partagée en 5 fractions de 5 g, lesquelles sont chromatographiées successivement sur une même colonne de gel de silice (800 g), en éluant à l'aide d'un mélange benzène/AcOEt. Les fractions homologues (contrôlées en CCM) sont réunies et évaporées. Le produit de tête, qui est le diphenyle diester **22** cristallise en aiguilles blanches, F = 160° (benzène). La deuxième fraction (huile), par cristallisation dans le minimum de méthanol, fournit le diphenyle dissymétrique **9** attendu, sous forme de cristaux prismatiques, F = 114.5–115° (9.80 g, Rdt: 34%). La fraction suivante (huile) est redissoute dans un minimum de méthanol bouillant, et la solution obtenue abandonne par refroidissement des cristaux prismatiques du diphenyle dialdéhyde **21**, F = 128° (décrit ci-après). Une fraction intermédiaire de même Rf que **9** cristallise dans le méthanol en fournissant une faible quantité (300 mg) d'un composé rouge vier, F = 189°, identifié à la fluorénone dissymétrique **25**. Une autre fraction minoritaire de même Rf que **21** traitée de façon analogue, fournit une très faible quantité de cristaux orangés, F = 180°, de l'hexaméthoxyfluorénone **23** (décrite ci-après).

Formyl-2 méthoxycarbonyl-2' méthylènedioxy-4',5' triméthoxy-4,5,6 biphényle 9, F = 114.5–115° (MeOH). Calc. (C₁₉H₁₈O₈): C, 61.00; H, 4.81. Tr.: C, 61.23; H, 5.12%. SM. Calc. (C₁₉H₁₈O₈): 374.10017. Tr.: 374.1001. IR ν max (CCl₄): 2947, 1726, 1690 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 9.61 (1H, s, CHO), 7.57 (1H, s, H arom), 7.37 (1H, s, H arom), 6.73 (1H, s), 6.12 (2H, s, OCH₂O), 3.99 (6H, s, 2 OCH₃), 3.63 (6H, s, 2 OCH₃) (ester + OCH₃). **Méthylènedioxy-7,8 triméthoxy-3,4,5 fluorénone 25**, F = 189° (MeOH). SM. Calc. (C₁₇H₁₄O₆): 314.07903. Tr.: 314.0790. IR ν max (Nujol): 1699, 1586 cm⁻¹. RMN (CCl₄), δ 7.15 (1H, s, H arom), 7.00 (1H, s, H arom), 6.92 (1H, s, H arom), 6.03 (2H, s, OCH₂O), 3.98 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.88 (3H, s, OCH₃).

Bisméthoxycarbonyl-2,2' bisméthylènedioxy-4,5,4',5' biphényle 22

Le bromo ester **16** (2.29 g) est traité selon le mode opératoire précédent (mais pendant 30 mn à 190°); le liquide brun obtenu est filtré sur alumine basique (C₆H₆/AcOEt). Après évaporation et trituration du résidu dans le mélange C₆H₆/Et₂O, on obtient des aiguilles blanches (1.58 g, 88%), F = 160–160.5°. Litt.²⁸ F = 155–157°. Calc. (C₁₈H₁₄O₈): C, 60.36; H, 3.94; O, 35.74. Tr.: C, 60.46; H, 3.92; O, 35.71%. SM. Calc. (C₁₈H₁₄O₈): 358.0689. Tr.: 358.0690. IR ν max (Nujol): 3070, 1704 cm⁻¹. RMN (CCl₄), δ 7.40 (2H, s, H arom), 6.56 (2H, s, H arom), 6.07 (4H, s, OCH₂O), 3.53 (6H, s, OCH₃). Les eaux-mères, par chromatographie sur gel de silice (C₆H₆/AcOEt), fournissent une très faible quantité d'aiguilles rouges de la fluorénone **24**, F = 275–280°. Litt.²⁸ F = 278–280°.

Diformyl-6,6' hexaméthoxy-2,3,4,2',3',4' biphényle 21

Dans un tube de verre borosilicaté, on réalise un mélange homogène composé de bromo-2 triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde

4c (2.75 g) et de cuivre en poudre, et on place l'ensemble dans un bain métallique (250°, 15 mn). La masse compacte est ensuite broyée et extraite par CHCl₃ bouillant (3 × 50 ml); la solution brun-orangé est filtrée sur alumine basique et évaporée. L'huile orange obtenue cristallise dans l'éther et fournit des mâcles translucides du composé **21**, F = 128–129° (1.57 g, 81%). Calc. (C₂₀H₂₂O₈): C, 61.56; H, 5.64; O, 32.80. Tr.: C, 61.53; H, 5.70; O 32.61%. SM. Calc. (C₂₀H₂₂O₈): 390, 1314. Tr.: 390, 1312. IR ν max (Nujol): 1690, 1590 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 9.52 (2H, s, CHO), 7.21 (2H, s, H arom) 3.93 (6H, s, 2 OCH₃), 3.88 (6H, s, 2 OCH₃), 3.57 (6H, s, 2 OCH₃). Par chromatographie sur colonne de silice des eaux-mères résiduelles (C₆H₆/AcOEt, 10:1), on obtient des aiguilles rouges (3%), F = 180–180.5° (MeOH), d'un composé identifié comme étant l'hexaméthoxy-3,4,5,6,7,8 fluorénone **23** accompagné du produit de déshalogénéation **4b** et du bromure **4c** de départ (traces). Hexaméthoxy-3,4,5,6,7,8 fluorénone **23**: Calc. (C₁₉H₂₀O₇): C, 63.35; H, 5.55. Tr.: C, 63.49; H, 5.65%. IR ν max (Nujol): 1709, 1602 cm⁻¹. RMN (CCl₄), δ 7.00 (2H, s, H arom), 3.92 et 3.89 (2 × 9H, 2s, 6 OCH₃).

Diformyl-2,2' méthylènedioxy-4,5' triméthoxy-4,5,6 biphenyle **26**

En traitant de façon identique un mélange de bromo-6 pipéronal **14** et de bromo-2 triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde **4c**, on obtient le biaryle dissymétrique **26** sous forme de prismes, F = 138–142° (benzène) avec un rendement de 30%. Calc. (C₁₈H₁₆O₇): C, 62.79; H, 4.68; O, 32.53. Tr.: C, 62.07; H, 4.52; O, 33.58%. IR ν max (Nujol): 1676 cm⁻¹. RMN (CCl₄), δ 9.56 (1H, s, CHO), 9.48 (1H, s, CHO), 7.38 (1H, s, H arom), 7.22 (1H, s, H arom), 6.61 (1H, s, H arom), 6.06 (2H, s, OCH₂O), 3.95 (3H, s, OCH₃), 3.88 (3H, s, OCH₃), 3.58 (3H, s, OCH₃).

Préparation optimisée des diphenyles **27** à **33**

Ces sept diphenyles ont été synthétisés selon le protocole général suivant. Au mélange fondu (et placé dans des tubes de verre), du bromure de type ABr (voir partie théorique) (1.2 à 1.5 éq.) et de l'iode B-I (1 éq.), un grand excès de poudre de cuivre est ajouté en 3 fractions, et en centrifugeant après chaque addition, de façon à obtenir un gâteau compact. Les différents tubes sont placés dans un bain métallique à la température choisie et pendant un temps déterminé au préalable pour chaque expérience. Les tubes sont alors refroidis et le magma est broyé puis extrait 4 fois au chlorure de méthylène bouillant. Après concentration, la solution est filtrée sur une courte colonne de silice.

A l'issue de cette première purification, on obtient facilement par cristallisation, le diphenyle symétrique **33**, F = 165–166°, et le diphenyle dissymétrique **28**, F = 160–162°. Par contre, les autres diphenyles **27**, **29**, **30** et **31** sont obtenus sous forme de mélanges. Après séparation par chromatographie liquide-liquide sous 2 bars (Silica gel Si60, gradient CH₂Cl₂-MeOH), les diphenyles dissymétriques attendus cristallisent spontanément et sont purifiés par recristallisation dans l'éther ou le mélange CH₂Cl₂-éther.

Les conditions opératoires utilisées, ainsi que les rendements observés dans la synthèse des biaryles **27** à **33**, figurent dans le Tableau 2 en partie théorique. [(Butanolidyl-4)-3 méthyl-6 formyl-6' hexaméthoxy-2,3,4,2',3',4' biphenyle **27**, F = 110–112° (Ether). Calc. (C₂₄H₂₈O₉): C, 62.62; H, 6.08. Tr.: C, 62.56; H, 6.12%. IR ν max (CCl₄): 2933, 1780, 1683 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 9.60 (1H, s, CHO), 7.40 (1H, s), 6.60 (1H, s, H arom), 4.00 (6H, s, OCH₃), 3.95 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.67 (3H, s, OCH₃), 2.8 à 2.2 (5H, H aliph).

[(Butanolidyl-4)-3 méthyl-2 formyl-6' méthylènedioxy-4,5 triméthoxy-2',3',4' biphenyle **28**, F = 160.5–162° (CH₂Cl₂/éther). Calc. (C₂₂H₂₂O₈): C, 63.79; H, 5.31; O, 30.90. Tr.: C, 63.81; H, 5.33; O, 30.87%. SM. Calc. (C₂₂H₂₂O₈): 414.1314. Tr.: 414.1317. IR ν max (CHCl₃): 2940, 1775, 1681 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 9.53 (1H, s, CHO), 6.80 (1H, s, H arom), 6.70 (1H, s, H arom), 6.05 (2H, s, OCH₂O), 3.80 à 4.40 (2H, m, CH₂O), 4.00 (3H, s, OCH₃), 3.98 (3H, s, OCH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃), 2.8 à 2.0 (5H, m, H aliph).

Formyl-2' (bis-méthoxycarbonyl-2,3 propyl)-6 méthylènedioxy-4,5' triméthoxy-2,3,4 biphenyle **29**, F = 111–113° (Ether). Calc. (C₂₄H₂₆O₁₀): C, 60.78; H, 5.48. Tr.: C, 60.55; H, 5.55%. IR ν max (CCl₄): 2955, 1740, 1688 cm⁻¹. RMN (CCl₄), δ (Mélange de 2 épimères): 9.36 (1H, s, CHO), 9.32 (1H, s, CHO), 7.29 (2H, s, H

arom), 6.56 (2H, s, H arom), 6.53 (1H, s, H arom), 6.51 (1H, s, H arom), 6.01 (4H, s, OCH₂O), 3.81 (6H, s, OCH₃), 3.77 (6H, s, OCH₃), 3.52 (6H, s, OCH₃), 3.46 (12H, s, OCH₃), 3.0 à 2.0 (10H, H aliph).

Formyl-6' hexaméthoxy-2,3,4,2',3',4' (bis-méthoxycarbonyl-2,3 propyl)-6 biphenyle **30**, F = 110–111° (Ether). Calc. (C₂₆H₃₂O₁₁): C, 60.02; H, 6.15; O, 33.83. Tr.: C, 59.76; H, 6.11; O, 33.84%. IR ν max (CHCl₃): 2934, 1736, 1684 cm⁻¹. RMN (CCl₄), δ (2 épimères) 9.44 (1H, s, CHO), 9.41 (1H, s, CHO), 7.26 (1H, s, H-5'), 7.24 (1H, s, H-5'), 6.58 (1H, s, H-5), 6.51 (1H, s, H-5), 3.97 à 3.48 (48 H, 13 s, 16 OCH₃), 2.9 à 2.2 (10 H, H aliph).

[(Butanolidyl-4)-3 méthyl-2' formyl-2' bisméthylènedioxy-4,5,4',5' biphenyle **31**, F = 185–187° (ether/CH₂Cl₂). Calc. (C₂₀H₁₆O₇): C, 65.24; H, 4.35; O, 30.42. Tr.: C, 65.43, H, 4.31; O, 30.41%. IR ν max (Nujol): 1780, 1672, 1608 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 9.16 (1H, s, CHO), 7.36 (1H, s, H-3'), 6.68 (1H, s, H arom), 6.62 (2H, s, H arom), 6.06 (2H, s, OCH₂O), 5.96 (2H, s, OCH₂O), 4.15 et 3.85 (2H, 2m, OCH₂), 2.7 à 2 (5H, H aliph).

[(Butanolidyl-4)-3 méthyl-6 formyl-2' méthylènedioxy-4,5' triméthoxy-2,3,4 biphenyle **32**

Dans une fiole conique rodée de 50 cm³, un mélange cristallisé d'iodolactone **20** (8 g) et de bromo-6 pipéronal **14** (7 g) est fondu par chauffage à 100° environ et maintenu à cette température. On ajoute alors de la poudre de cuivre (Copper bronze, Koch Light) (53 g), en plusieurs fois, le mélange étant homogénéisé à l'aide d'une machine à secousses. La fiole maintenue bouchée à l'aide d'une pince, est chauffée 35 mn à 225° avec un bain métallique. Après refroidissement, la pâte est transférée dans un soxhlet, et extraite une première fois à l'éther pendant une nuit et ensuite au CH₂Cl₂. La solution dans le CH₂Cl₂ est débarrassée de la majeure partie des goudrons par filtration sur gel de silice. Les phases organiques réunies, concentrées sous vide abandonnent une huile rouge peu mobile (10.6 g) que l'on soumet à une chromatographie sommaire sur gel de silice (rapport 15/1). Une première élution, effectuée à l'aide de CH₂Cl₂ permet d'isoler une fraction de tête formée d'iodolactone **20** résiduelle (3.75 g), des produits de déshalogénéation réductrice (pipéronal **4a** et lactone **7b**) et de bis-formyl-2,2' bis-méthylènedioxy-4,5,4',5' biphenyle **34** de duplication. Ce mélange, traité par le minimum d'éther, permet d'isoler une fraction cristallisée de biphenyle **34**, dont le point de fusion, F = 240–243°C, est en accord avec celui de la littérature (F = 238–240°C).²⁹ Une deuxième élution effectuée à l'aide d'un mélange CH₂Cl₂/AcOEt (15/1), donne une fraction constituée du biaryle lactonique **32** (5.5 g) cherché, contaminé par de la lactone **7b**. Cette fraction, par mise en solution dans l'éther en présence d'un minimum de CH₂Cl₂, abandonne après une nuit au repos un premier lot de biaryle **32** (3.95 g) cristallisé. Les eaux-mères, rechromatographiées dans les mêmes conditions que précédemment, suivi d'un traitement à l'éther fournissent un deuxième lot de biaryle **32** (1.03 g). Après purification, il reste 4.98 g de produit (rendement global: 59%). Le biaryle **32**, même après plusieurs recristallisations, conserve un point de fusion étalé sur une dizaine de degrés, F = 154–165°C (Et₂O/CH₂Cl₂). Calc. (C₂₂H₂₈O₈): C, 63.76; H, 5.35; O, 30.89. Tr.: C, 63.65; H, 5.27; O, 30.61%. SM. Calc. (C₂₂H₂₈O₈): 414.1315. Tr.: 414.1309. IR ν max (Nujol) 1770, 1675, 1615, 1595, 1505 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 9.72 (1H, s, CHO), 7.47 (1H, s, H arom-3'), 6.66 et 6.57 (2H, 2s, H arom.-5,6'), 6.13 (2H, s, OCH₂O) 4.0 à 4.6 (2H, CO₂-CH₂) 3.92 (3H, s) et 3.88 (3H, s) (O-CH₂-3,4), 3.62 (3H, s, O-CH₂-2), 2.0 à 2.85 (5H, CH₂-CO₂ et H aliph).

Bis[(butanolidyl-4)-3 méthyl-6,6' hexaméthoxy-2,3,4,2',3',4' biphenyle **33**, F = 165–166° (Ether/hexane/CH₂Cl₂). Calc. pour (C₂₈H₃₄O₁₀): C, 63.42; H, 6.41; O, 30.17. Tr.: C, 63.43; H, 6.34; O, 29.94%. SM. Calc. pour (C₂₈H₃₄O₁₀): 530, 2151. Tr.: 530.2148. IR ν max (KBr): 2940, 1773 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 6.52 (2H, s, 2H arom), 4.45–3.70 (4H, m, 2 CH₂O), 3.90 (6H, s, 2 OCH₃), 3.85 (6H, s, 2 OCH₃), 3.74 (6H, s, 2 OCH₃), 2.8 à 2.0 (10 H, H aliph).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹R. D. Haworth, *Ann. Reports* **33**, 266 (1936).
- ²W. M. Hearon et W. S. Mac Gregor, *Chem. Rev.* **55**, 957 (1955).
- ³J. L. Hartwell et A. W. Schrecker, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, Springer, **15**, 83 (1958).

- ⁴N. K. Kochetkov, A. Khorlin et O. S. Chizhov, *Zhur. Obshchei Khim.* **31**, 3554 (1961).
- ⁵Chen Yan-Yong, Shu Zeng-Bao et Lilian Niang, *Scientia Sinica* **19**, 276 (1976).
- ⁶Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka et H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **27**, 2695 (1979).
- ⁷Y. P. Chen, R. Liu et H. Y. Hsu, *Tetrahedron Letters* **4257** (1973).
- ⁸S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo et R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1335 (1973).
- ⁹J. P. Robin et Y. Letourneux, travaux non publiés.
- ¹⁰S. M. Kupchan, K. L. Stevens, A. T. Sneden et R. F. Bryan, *J. Org. Chem.* **43**, 586 (1978).
- ¹¹P. E. Fanta, *Synthesis* **9** (1974).
- ¹²P. E. Fanta, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2314 (1948).
- ¹³J. Forrest, *J. Chem. Soc.* 594 (1960) et Réf. citées.
- ¹⁴K. Yamashita et M. Matsui, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan* **23**, 230 (1959).
- ¹⁵E. Hamada, T. Horie et M. Masumura, *Yuki Gosei Kagaku, Kyo Kai Shi* **20**, 559 (1962); *Chem. Abstr.* **58**, 2400d (1963).
- ¹⁶K. Yamashita et M. Matsui, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan* **24**, 716 (1960).
- ¹⁷W. Foerst, *Newer Methods of preparative chemistry* **4**, 227 (1968).
- ¹⁸H. Stobbe, *Ber.* **26**, 2312 (1893).
- ¹⁹J. W. Cornforth, G. K. Hughes et F. Lions, *J. Proc. Roy. Soc. New South Wales* **72**, 228 (1939).
- ²⁰A. H. Parijs, *Rec. Trav. Chim.* **49**, 27 (1930).
- ²¹D. E. Janssen et C. V. Wilson, *Org. Synth.*, **4**, 547 (1963).
- ²²E. C. Kleiderer et R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 4219 (1933).
- ²³B. H. Alexander et W. F. Barthel, *J. Org. Chem.* **21**, 1102 (1956).
- ²⁴C. D. Gutsche, E. F. Jason, R. S. Coffey et H. E. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5756 (1958).
- ²⁵F. Dallacker, *Annalen* **633**, 14 (1960).
- ²⁶M. Tomita et H. Ishii, *J. Pharm. Soc. Japan* **76**, 634 (1956).
- ²⁷Shell, Brevet Hollandais, 6507, 824 (1966); *Chem. Abstr.* **64**, 4202 f (1966).
- ²⁸T. Ikeda, W. I. Taylor, Y. Tsuda, S. Uyeo et Y. Ajima, *J. Chem. Soc.* 4749 (1956).
- ²⁹D. C. Ayres, B. G. Carpenter et R. C. Denney, *J. Chem. Soc.* 3505 (1965).