

NOUVELLE TRANSPOSITION ACIDO-CATALYSEE DE DIALCOXY-ORTHOBENZOQUINONES

Olivia Reinaud, Patrice Capdevielle et Michel Maumy

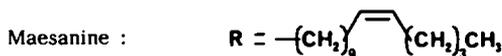
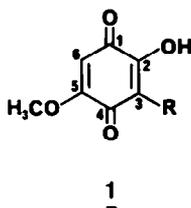
Laboratoire de Recherches Organiques de l'Ecole Supérieure
de Physique et Chimie Industrielles de la Ville de Paris, associé au CNRS,
10 rue Vauquelin, F-75231 Paris Cedex 05 (France)

(Received in Belgium 23 July 1987)

Abstract : The paramethoxyphenoxy group of 4-paramethoxyphenoxy 5-methoxy orthobenzoquinone (2) is readily substituted in basic medium by alcohols ROH (3b-k). The alkyl component R of the 4-alkoxy (OR) substituent of the 4-alkoxy 5-methoxy orthobenzoquinones (4 b-k) obtained migrates either spontaneously or in acidic medium to afford selectively 3-alkyl 2-hydroxy 5-methoxy parabenzoquinones (1 b-k). This new reaction offers a short and efficient synthetic pathway for these so far inaccessible compounds.

Résumé : Les alcools ROH (3b-k), en milieu basique, substituent le groupement paraméthoxyphénoxy (en position 4) de la paraméthoxyphénoxy-4 méthoxy-5 orthobenzoquinone (2). Le substituant R de la fonction alcoxy-4 (OR) des alcoxy-4 méthoxy-5 orthobenzoquinones (4b-k) ainsi obtenues, se transpose soit spontanément soit en milieu acide pour fournir les hydroxy-2 méthoxy-5 parabenzoquinones (1b-k) alkylées régiosélectivement en position 3. Cette nouvelle réaction ouvre une voie synthétique rapide et efficace pour ces composés jusqu'ici inaccessibles.

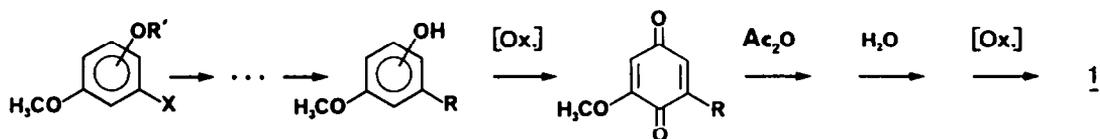
Les hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinones-1,4(1) font l'objet d'un intérêt croissant ; de nouveaux produits naturels sont isolés chaque année. La présence d'une longue chaîne carbonée en position 3 du noyau quinonique est caractéristique d'un grand nombre d'entre eux. Citons, à titre d'exemples, la maesanine ^{1,2}, la pallasone C³, la méthylrapanone ⁴ ou l'irisoquine ⁵ :



Leurs activités biologiques sont à l'étude dans différents domaines : antiasthmatique, anti-inflammatoire ⁶, antiallergique ⁷, antibiotique et même antitumoral ². Cependant la synthèse de

ces quinones n'est pas aisée et pose aujourd'hui encore d'importants problèmes.

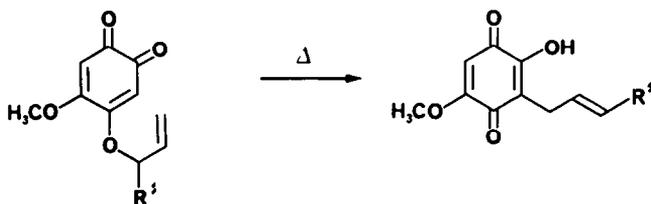
Deux stratégies peuvent être envisagées : soit la fonctionnalisation d'un dérivé aromatique préalablement alkylé, soit l'alkylation d'une quinone préalablement fonctionnalisée. Le schéma classique de la première méthode fait appel à l'hydroxylation de Thiele-Winter de l'alkyl-6 méthoxy-2 benzoquinone-1,4 appropriée^{8,9}. Mais celle-ci est elle-même d'accès difficile car elle nécessite la synthèse préalable d'un alkyl-méthoxy-phénol, très laborieuse du fait de sa dissymétrie et de la position méta du groupement R :



Cette voie n'a été appliquée, le plus souvent, qu'à des hémisynthèses^{8,9}. La deuxième méthode requiert l'alkylation de l'hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinone-1,4 (1a, R=H). L'addition de radicaux libres issus de la décomposition d'alkylperoxydes ou d'acylperoxydes, pourtant classique en série quinonique¹⁰, est inadaptée à notre problème car ces radicaux ne réagissent pas régiosélectivement. La réaction de Mannich¹¹ introduit obligatoirement un azote sur la chaîne alkyle R. La condensation avec les aldéhydes¹² ou les substitutions électrophiles avec les alcools¹³ nécessitent un milieu réactionnel fortement acide (H_2SO_4) ; nous avons vérifié que dans ce milieu, l'hydroxy-méthoxy-quinone 1a est déméthylée en dihydroxy-2,5 benzoquinone.

En fait, dans tous les cas, ces méthodes n'ont trouvé d'application appréciable que sur l'hydroxy-2 naphtoquinone qui est beaucoup plus stable et ne possède qu'un seul site alkylable (sur son noyau quinonique).

Dans une précédente publication¹⁴, nous avons montré comment une réaction péricyclique (transposition de Claisen sur une allyloxyorthoquinone) permet d'obtenir une alkénylquinone de la famille souhaitée avec un excellent rendement :



Nous proposons à présent une nouvelle voie de synthèse douce et efficace de quelques quinones 1 inaccessibles par réarrangement de Claisen.

En mettant à profit le caractère nucléophile des hydroxyquinones, nous réalisons une monoalkylation régiosélective de la quinone 1a par un processus ionique intramoléculaire.

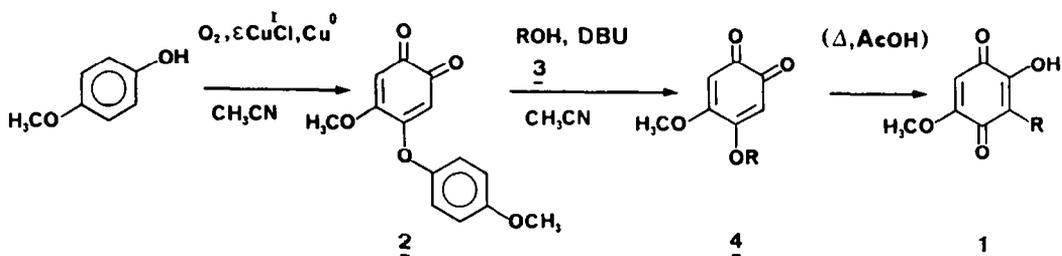
Schéma général de la synthèse

Nous avons déjà montré¹⁴ comment le paraméthoxyphénol peut être oxydé par l'oxygène moléculaire, grâce à une cuprocatalyse, en une orthoquinone dissymétrique 2. En opposant à celle-ci un alcool ROH (3) en milieu basique dans l'acétonitrile, on réalise une substitution nucléophile sélective par déplacement du paraméthoxyphénate qui est bien meilleur nucléofuge que le méthylate. Le choix de la base nécessaire à la réaction est fonction des alcools 3. Ce peut-être la triéthylamine avec les alcools les plus acides¹⁵ (surtout les primaires) mais nous avons ici systématiquement utilisé le diaza-1,8 bicyclo-[5,4,0]undécène-7 (DBU) qui, d'une part permet de faire réagir des alcools moins acides (secondaires), et d'autre part accélère considérablement la réaction qui peut alors être menée à basse température, ce qui est un avantage étant donnée la fragilité des produits formés.

Nous avons donc opposé au synthon quinonique 2 les n-alkanols 3b-k dont la longueur de chaîne carbonée varie de C₁ à C₉ (ce qui n'est pas limitatif) et qui sont substitués en position 1 par des groupements cyclopropyle (3b,d,e), phényle (3b,c,f) ou hétérocycliques (3g-k). Nous obtenons ainsi diverses alcoxy-4 méthoxy-5 benzoquinones-1,2 (4b-k).

Ces nouvelles orthoquinones subissent ensuite une migration régiosélective du groupement R pour conduire aux hydroxy-2 méthoxy-5 parabenzoquinones alkylées en position 3 (1b-k) (Schéma A et Tableau 1)

Schéma A : Synthèse des alkyl-3 hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinones-1,4.



Cette transposition peut être spontanée lors du traitement de la réaction précédente auquel cas les produits 4 (b,g,h,i) n'ont pas été isolés ; ou bien elle est obtenue par chauffage des orthoquinones 4 (c-f,j,k) dans l'acide acétique. Nous disposons ainsi d'un schéma extrêmement simple pour synthétiser de nouvelles quinones 1 en deux ou trois étapes à partir du paraméthoxyphénol avec un rendement global qui va jusqu'à 78 %. La chaîne grasse que l'on peut éventuellement introduire (1d,g,h) les apparente aux produits naturels mentionnés ci-dessus.

Il faut remarquer que, dans tous les cas, leur synthèse paraît difficilement envisageable avec les méthodes classiques exposées précédemment, compte tenu de la grande fragilité des différents synthons. Des conditions "dures", c'est-à-dire radicalaires ou acide-fort, conduiraient à des réarrangements (cyclopropane) ou à des polymérisations (hétérocycles).

Mécanisme ; discussion

Il est bien connu qu'un milieu acide peut catalyser des isomérisations ¹⁶ ou des substitutions ¹⁷ sur les noyaux quinoniques. Les substituants alcoyles des orthoquinones 4 leur confèrent un certain caractère basique ; mises en présence d'un acide faible, elles sont protonnées et subissent alors la migration du carbocation R⁺ (Schéma B).

Schéma B : Transposition acido-catalysée des alcoxy-orthoquinones 4b-k en alkyl-hydroxy-paraquinones 1b-k.

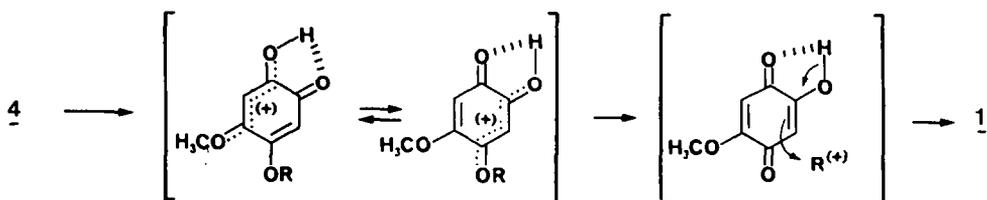
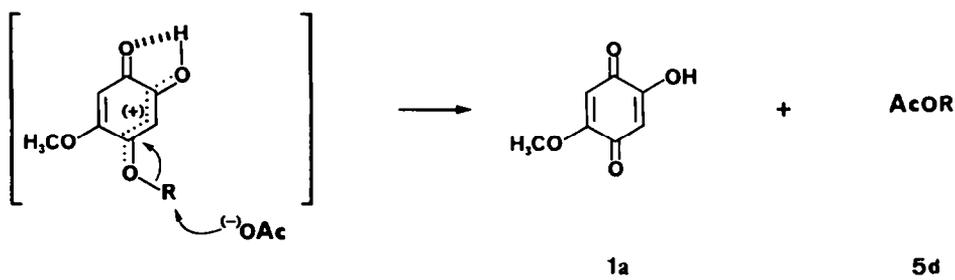


Tableau 1 : Synthèse des alkyl-3 hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinones-1,4 1

	<u>3</u> HOR	rendement en <u>4</u> (%)	rendement en <u>1</u> (%)	Conditions expérimentales solvant T	durée
<u>b</u>		β	40 ^{δ}	δ	δ
<u>c</u>		84	98 ^{ϵ}	AcOH reflux	0,5 h
<u>d</u>		60	35 ^{ϵ}	AcOH reflux	8 h
<u>e</u>		47	25 ^{ϵ}	AcOH reflux	24 h
<u>f</u>		81	20 ^{ϵ}	AcOH reflux	2 h
<u>g</u>		β	65 ^{δ}	δ	δ
<u>h</u>		β	57 ^{δ}	δ	δ
<u>i</u>		β	48 ^{δ}	δ	δ
<u>j</u>		77	70 ^{ϵ}	AcOH 50 °C	12 h
<u>k</u>		88	50 ^{ϵ}	AcOH 50 °C	3,5 h

 α : rendements en produits isolés et purifiés β : produit non isolé δ : à partir de 2 δ : composés obtenus directement au cours de la synthèse de 4 ϵ : à partir de 4

L'aptitude du groupement R à migrer sur le noyau quinonique dépend essentiellement de la facilité avec laquelle le carbocation R^+ peut être formé dans un milieu acide-faible. Le rôle des substituants cyclopropyle, phényle ou hétérocyclique situés en position 1 de la chaîne carbonée du groupement R, est de stabiliser la charge positive qui se développe sur ce dernier au cours de la réaction, activant ainsi sa migration. Dans certains cas (b,g,h,i), cette transposition a lieu spontanément. Les rendements relativement modérés sont alors dus essentiellement à la fragilité des hydroxy-quinones dans les conditions du traitement de la réaction et lors de leur séparation du paraméthoxyphénol : si les orthoquinones 4 ne résistent pas à un milieu acide, les hydroxyquinones 1, elles, sont instables en milieu basique et ces deux familles quinoniques sont sensibles à l'eau en toutes conditions. Dans d'autres cas (d,e,f), la migration est plus difficile et de l'hydroxyméthoxyquinone 1a est en partie libérée. Au cours de la réaction de la quinone 4d, l'acétate de cyclopropyl-1 nonyle ROAc 5d est formé simultanément et a été isolé. Celui-ci est vraisemblablement issu de l'attaque nucléophile de l'acide acétique (ou de sa base conjuguée) sur le substituant R libérant ainsi les produits de solvolysse 1a et 5d.



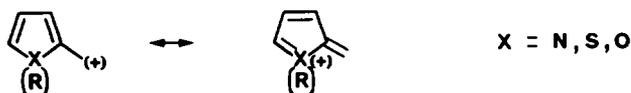
Nous avons effectué divers essais avec des acides plus forts et moins nucléophiles tels que l'acide chloroacétique ou même l'acide paratoluènesulfonique mais sans succès : les liaisons éthers sont alors rompues de manière non sélective.

Les groupements phényle et cyclopropyle sont bien connus pour stabiliser un carbocation par conjugaison 18. En effet, la migration de l'ion R^+ est beaucoup plus rapide lorsque celui-ci est disubstitué par ces groupements (cas b et c) que lorsqu'il n'est que monosubstitué (d,e,f) et nous avons vérifié par ailleurs que les alkyles non substitués ne migrent pas du tout.

On peut cependant remarquer que la disubstitution phényle-cyclopropyle (b) est plus efficace que phényle-phényle (c) puisque dans le 1er cas la migration est spontanée alors qu'il faut chauffer au reflux de l'acide acétique dans le 2ème cas. Comme l'expliquent Olah et Spear lors d'une étude des ions carboonium 19 par RMN ^{13}C , le cyclopropyle et le phényle ont des capacités comparables à stabiliser un carbocation et de telles accélérations (observées lors de solvolyses) sont probablement dues à un relâchement de la contrainte stérique plus important dans le premier cas (4b \rightarrow 1b) lors de la formation de la charge positive.

Les groupements allyle et propargyle ne sont pas adaptés à ce rôle activateur car les orthoquinones correspondantes subissent préférentiellement un réarrangement de Claisen 14,15.

Les hétérocycles à cinq chaînons sont d'excellents groupes électrodonneurs grâce au doublet libre de l'hétéroatome qui leur permet de bien stabiliser par résonance un carbocation formé en α :



Il est d'ailleurs bien connu que les carbinols correspondants (par exemple 3g-k) sont instables en milieu acide et polymérisent facilement. Un tel comportement est d'ailleurs plus prononcé avec les pyrroles qu'avec les thiophènes ou furannes. Enfin, il faut noter qu'un carbone secondaire est plus apte à

stabiliser une charge positive qu'un carbone primaire, ce qui se traduit par de meilleurs rendements ainsi qu'une considérable accélération de la réaction dans les cas (g,h) par comparaison avec les exemples (j,k).

Mécanisme ; avantages

Le milieu acide faible requis par la réaction explique la sélectivité observée lors de la désalkylation transitoire; la coupure de la liaison éther O-R se fera préférentiellement à celle de la liaison O-CH₃ car R est ici plus électrodonneur qu'un méthyle. La migration de l'ion carbonium a toujours lieu en position 3 de la quinone : aucun autre produit d'alkylation n'a pu être observé. Ceci s'explique en partie par la présence du groupement hydroxyle qui vient d'être libéré et qui rend le carbone quinonique en α (site 3) plus nucléophile que celui de la position 6.

De plus, les diverses expériences ont montré que la vitesse de réaction ne dépend pas de la concentration en quinone dans l'acide acétique ce qui confirme la nature intramoléculaire du processus. L'accessibilité du site 3 est donc bien plus grande que celle du site 6 en raison de la proximité du groupement R.

Kralt et coll. ont étudié une réaction apparentée : l'alkylation de l'hydroxy-2 naphtoquinone par des carbocations formés "in situ" à partir de divers benzhydrols en milieu acide ¹³. Mais le processus étant bimoléculaire, les applications synthétiques se sont révélées restreintes.

Ainsi, les conditions douces permises par cette nouvelle voie synthétique expliquent les bons rendements observés (en produits isolés et purs) et le large champ d'application de cette transposition acido-catalysée.

Enfin il faut souligner que cette méthode augmente considérablement les possibilités synthétiques dans la série des alkyl-3 hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinones-1,4 : tous les composés décrits ici sont nouveaux et l'étude de leurs activités biologiques est actuellement en cours.

Partie expérimentale

La plupart des réactifs utilisés ici sont de qualité commerciale. L'acétonitrile est distillé deux fois sur P₂O₅ et conservé sur tamis moléculaire. Les points de fusion sont pris au banc de Kofler. Les spectres IR sont enregistrés sur un spectrophotomètre IR Perkin-Elmer 298. Les spectres RMN ¹H sont obtenus dans le deutérochloroforme avec les spectromètres Varian EM-390 (90 MHz), Bruker AM-200 SY (200 MHz) et AM-250 (250 MHz). Les spectres RMN ¹³C sont obtenus dans le chloroforme-D sur un spectromètre Varian FT-80 A (20 MHz). Les absorptions UV-Vis. sont mesurées dans le chloroforme sur un spectrophotomètre UV-Vis. Hewlett-Packard 8451 A.

L'ensemble des caractéristiques et données spectrales des orthoquinones 4 isolées sont réunies dans le tableau 2 et celles des hydroxyparaquinones 1 dans le tableau 3.

Le (méthyl-1 pyrrolyl)-2 méthanol(3i) ²⁰ est obtenu par réduction au borohydure de sodium dans l'éthanol du (méthyl-1 pyrrolyl)-2 carboxaldéhyde.

Le cyclopropyl-1 nonanol-1 (3b), le (thiényl-2)-1 nonanol-1 (3g) ²¹, le (furyl-2)-1 nonanol-1 (3h) ²² ont été synthétisés par réaction classique de Grignard du magnésien dérivé du bromure de n-octyle sur les aldéhydes correspondants.

3b (non décrit jusqu'ici) : RMN ¹H (90 MHz) : δ (TMS, ppm) = 0,15-0,30 (m : 2H cyclopr.) ; 0,35-0,55 (m : 2H cyclopr.) ; 0,65-1 (m : 4H, -CH₃ et 1H cyclopr.) ; 1,3 (s (large) : 12 H, (CH₂)₆CH₃) ; 1,3-1 (m : 2H, -CH₂(CH₂)₆CH₃) ; 2,2 (s : 1H, -OH) ; 2,85 (dt : 1H, J = 8 Hz, 6 Hz, -CH-O).

La préparation de la (méthoxy-4 phénoxy)-4 méthoxy-5 benzoquinone-1,2 (2) a été précédemment décrite ^{14,15}.

Alcoxy-4 méthoxy-5 benzoquinone-1,2 : 4c-f

Une suspension de (méthoxy-4 phénoxy)-4 méthoxy-5 benzoquinone-1,2 (2 ; 500 mg ; 1,9 mmole) et d'alcool (3c-f ; 2,1 mmoles ; 1,1 éq.) est agitée dans de l'acétonitrile anhydre (5 ml) à -35°C sous atmosphère d'azote. Le DBU (0,30 ml ; 1,9 mmole ; 1 éq.) est ajouté goutte à goutte en 5 minutes. La solution brunit et s'homogénéise progressivement. Après une heure, on laisse remonter la température jusqu'à -20°C. Lorsque la quinone de départ 2 a complètement disparu (CCM) (après 5h au maximum), la solution est rapidement filtrée sur une colonne d'alumine pH 6 (désactivée à l'air ; Ø = 2,5cm, h = 3 cm) qui est ensuite rincée à l'éther (10 ml). Les filtrats sont alors concentrés à l'évaporateur rotatif. L'huile brun-orangé obtenue est flash-chromatographiée sur silice (éluant : mélanges acétate d'éthyle/cyclohexane croissants : 0 % à 50 %). On obtient ainsi les quinones 4c-f pures sous forme de cristaux jaune-orangé.

Alcoxy-4 méthoxy-5 benzoquinones-1,2 : 4j,k

Le mode opératoire suivi lors de la réaction est identique à celui décrit ci-dessus mais l'extraction diffère.

Lorsque la quinone de départ 2 a totalement disparue (CCM), le produit d'arrivée 4j,k a partiellement cristallisé. Les cristaux sont alors recueillis par filtration sur fritté et lavés à l'éther (2 x 10 ml). Le filtrat est passé rapidement sur une colonne d'alumine pH 6 (désactivée à l'air ; Ø = 2,5 cm, h = 3 cm) qui est ensuite rincée à l'éther (20 ml). La solution est concentrée à l'évaporateur rotatif et une cristallisation dans l'éther fournit un deuxième jet de quinones 4j,k.

Alkyl-3 hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinone-1,4 : 1b,g-i

Le mode opératoire suivi lors de la réaction est encore identique à celui des quinones 4. Seule l'extraction diffère.

Lorsque la quinone de départ 2 a totalement disparu (CCM), la solution est rapidement filtrée sur une colonne (Ø = 2,5 cm) contenant (de haut en bas) 0,5 cm de silice 15-40 µm et 3 cm d'alumine pH 6 qui est ensuite rincée à l'éther (20 ml). On obtient une huile orangée par concentration des solutions.

Une simple cristallisation dans l'éther conduit directement au produit 1b (cristaux jaune d'or). Une flash-chromatographie sur silice (éluant : mélange acétate d'éthyle/cyclohexane croissant (0 % à 80 % + 2 % d'acide acétique) fournit les quinones 1g-i (cristaux jaunes).

Benzhydryl-3 hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinone-1,4 : 1c

Une suspension de benzhydryloxy-4 méthoxy-5 benzoquinone-1,2 (4c, 100 mg) dans l'acide acétique (5 ml) est portée à reflux pendant 30 minutes. Puis on laisse la température revenir à 20°C ; 20h plus tard, des cristaux jaune d'or de quinone 1c pure sont recueillis par filtration. La concentration du filtrat conduit à un deuxième jet.

Alkyl-3 hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinone-1,4 : 1d-f,j,k

Une solution d'alcoxy-4 méthoxy-5 benzoquinone-1,2 (4d-f,j,k ; 200 mg) dans l'acide acétique (4 ml) est portée à la température souhaitée (cf tableau 1) jusqu'à disparition complète de la quinone de départ 4d-f,j,k. Le solvant est ensuite évaporé au rotavaporet l'huile orangée obtenue est chromatographiée sur silice (éluant : mélange acétate d'éthyle/cyclohexane croissant (0 à 100 %) + 2 % d'acide acétique). Une recrystallisation dans un mélange éther-n-hexane conduit aux quinones 1d-f,j,k (cristaux jaune d'or).

Lors de la chromatographie des produits bruts 1d-f, on isole dans les fractions de queue l'hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinone-1,4 (1a) ¹⁷ (10 à 30 %).

Dans le cas particulier de la synthèse de 1d, on isole en outre l'acétate de cyclopropyl-1 nonyle 5d (30 %) dans les fractions de tête de la chromatographie.

Tableau 2 : Constantes physiques et spectroscopiques des alcoxy-4 méthoxy-5 benzoquinones-1,2 (4).

	F (°C)	IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$	RMN ^1H (90MHz) ; $\delta(\text{ppm/TMS})$; J(Hz).
c	157	1665, 1645, 1590, 1580, 1250.	3,85 (s ; OCH ₃) ; 5,73 (s ; 2H quin.) ; 6,2 (s ; OCH-) ; 7,35 (m ; 10H arom.).
d	54	1660, 1645, 1580, 1240.	0,2-0,8 (m ; CH_2 cycloprop.) ; 0,87 (t ; J = 7 ; -CH ₃) ; 1,3 (m ; -CH- cycloprop. et CH_2) ; 1,75 (m ; -CH ₂) ; 3,77 (q ; J = 7 ; OCH-) ; 3,9 (s ; OCH ₃) ; 5,67 (s ; 1H quin.) ; 5,75 (s ; 1H quin.).
e*	99	1665, 1645, 1590, 1255.	0,3-0,7 (m ; CH_2 cycloprop.) ; 1,2 (m ; -CH-cycloprop.) ; 1,42 (d ; J = 7 ; -CH ₃) ; 3,88 (t ; J = 7 ; OCH-) ; 3,92 (s ; OCH ₃) ; 5,68 (s ; 1H quin.) ; 5,77 (s ; 1H quin.).
f	142	1665 (ép.), 1645, 1575, 1250.	1,7 (d ; J = 7 ; -CH ₃) ; 3,87 (s ; OCH ₃) ; 5,3 (q ; J = 7 ; OCH-) ; 5,62 (s ; 1H quin.) ; 5,73 (s ; 1H quin.) ; 7,35 (s ; 5H arom.).
j	164	1675 (ép.), 1655, 1590, 1260.	3,87 (s ; OCH ₃) ; 5,25 (s ; -CH ₂ -) ; 5,75 (s ; 1H quin.) ; 5,87 (s ; 1H quin.) ; 7,05 (dd ; J = 6 ; 3 ; H _(4') thioph.) ; 7,18 (dd ; J = 3 ; 1,5 ; H _(3') thioph.) ; 7,4 (dd ; J = 6 ; 1,5 ; H _(5') thioph.).
k**	175	1660, 1655 (ép.), 1585, 1255.	3,87 (s ; OCH ₃) ; 5,05 (s ; -CH ₂ -) ; 5,77 (s ; 1H quin.) ; 5,93 (s ; 1H quin.) ; 6,4 (dd ; J = 2 ; 4 ; H _(4') furan.) ; 6,53 (d ; J = 4 ; H _(3') furan.) ; 7,48 (d ; J = 2 ; H _(5') furan.).

* U.V. (CHCl₃) : $\lambda(\log \epsilon)$; 290 (4,15) ; 414 (2,80) ; 506 (ép.) (1,70) nm.** U.V. (CHCl₃) : $\lambda(\log \epsilon)$; 284 (4,14) ; 406 (2,81) ; 506 (ép.) (1,63) nm.RMN ^{13}C , $\delta(\text{ppm/TMS})$: 57,1 (q ; -CH₃) ; 63,7 (t ; -CH₂-) ; 103,0 (d ; =CH- quin.) ; 103,8 (d ; =CH-quin.) ; 110,9 (d, =CH- furan.) ; 112,4 (d ; =CH- furan.) ; 144,2 (d ; O-CH= furan.) ; 147,0 (s ; -C= furan.) ; 162,2 (s ; =C-O quin.) ; 163,9 (s ; =C-O quin.) ; 178,8 (s ; -C=O quin.) ; 179,0 (s ; -C=O quin.).

Tableau 3 : Constantes physiques et spectroscopiques des alkyl-3 hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinones-1,4(1)

<u>l</u>	F (°C)	IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$.	RMN ^1H , $\delta(\text{ppm/TMS})$; J (Hz).	MS (70 eV) m/e (%)
b*	181	3320, 1660 (ép.), 1640, 1595, 1580 (ép.), 1495, 1445, 1220, 845, 795, 760, 700.	(90 MHz) : 0,1-0,8 (m ; CH_2 cycloprop.) ; 1,85 (m ; -CH- cycloprop.) ; 3,4 (d ; J = 11 ; -CH-) ; 3,87 (s ; OCH_3) ; 5,87 (s ; 1H quin.) ; 7,15-7,55 (m ; 5H arom. et OH).	284(M,26) ; 256 (35) ; 241(22) ; 193(100) ; 91(38) ; 69(63).
c	déc. >300	3300, 1645, 1630 (ép.), 1615, 1210, 870, 825, 770, 760.	(250 MHz) : 3,86 (s ; OCH_3) ; 5,78 (s ; -CH-) ; 5,91 (s ; 1H quin.) ; 7,26 (m ; 10H arom.) ; 7,45 (s ; OH)	320(M,100) ; 319(35) ; 243(15) ; 77(9) ; 69(20).
d	83	3340, 1665, 1640, 1600, 1205, 840, 800, 760.	(90 MHz) : 0,05-0,7 (m ; CH_2 cycloprop.) ; 0,87 (t ; J = 7 ; -CH ₂) ; 1,23 (m ; -CH-cycloprop. et CH_2) ; 1,8 (m ; -CH ₂ -) ; 2,1 (m ; -CH-) ; 3,87 (s ; OCH_3) ; 5,87 (s ; 1H quin.) ; 7,37 (s ; OH)	320(M,35) ; 207(62) ; 193(100) ; 168(89) ; 69(61) ; 41(90).
e	131	3340, 1655, 1640, 1605, 1595, 1200, 845, 800, 760.	(200 MHz) : 0,06-0,15 (m ; 3H cycloprop.) ; 0,49 (m ; 1H cycloprop.) ; 1,29 (m ; -CH- cycloprop.) ; 1,31 (d ; J = 7 ; -CH ₃) ; 2,18 (dd, J = 7 ; 10 ; -CH-) ; 3,86 (s ; OCH_3) ; 5,85 (s ; 1H quin.) ; 7,34 (s ; OH).	222(M,21) ; 207(52) ; 193(86) ; 179(51) ; 151(35) ; 69(100).
f	179	3310, 1655 (ép.), 1645, 1595, 1490, 1440, 850, 800, 760, 700.	(90 MHz) : 1,63 (d ; J = 7 ; -CH ₃) ; 3,82 (s ; OCH_3) ; 4,45 (q ; J = 7 ; -CH-) ; 5,82 (s ; 1H quin.) ; 7,1-7,4 (m ; 5H arom.) ; 7,45 (s ; OH)	258(M,100) ; 257(37) ; 243(20) ; 77(16) ; 69(26).
g	80	3320, 1665, 1650, 1600, 1220, 850, 805, 760, 700.	(90 MHz) : 0,87 (t ; J = 7 ; -CH ₃) ; 1,25 (m ; CH_2) ; 2,15 (m ; -CH ₂ -) ; 3,85 (s ; OCH_3) ; 4,27 (t ; J = 7 ; -CH-) ; 5,85 (s ; 1H quin.) ; 6,8-6,95 (m ; H _(2') et H _(4') thioph.) ; 7,1 (dd ; J = 2 ; 4 ; H _(5') thioph.) ; 7,55 (s ; OH).	362(M,86) ; 249(100) ; 193(53) ; 168(24) ; 97(48) ; 69(32).
h	72	3320, 1665, 1650, 1600, 1220, 885, 850, 800, 760, 735.	(90 MHz) : 0,87 (t ; J = 7 ; -CH ₃) ; 1,25 (m ; CH_2) ; 2,02 (m ; -CH ₂ -) ; 3,85 (s ; OCH_3) ; 4,27 (t ; J = 7 ; -CH-) ; 5,8 (s ; 1H quin.) ; 6,05 (d ; J = 3,5 ; H _(3') furan.) ; 6,15 (dd ; J = 3,5 ; 2 ; H _(4') furan.) ; 7,17 (d ; J = 2 ; H _(5') furan.) ; 7,47 (s ; OH).	346(M,100) ; 233(78) ; 193(59) ; 168(16) ; 81(59) ; 69(40).
i	195	3330, 1660, 1650 (ép.), 1605, 1215, 845, 815, 760.	(200 MHz) : 3,67 (s ; N-CH ₃) ; 3,74 (s ; -CH ₂ -) ; 3,86 (s ; OCH_3) ; 5,86 (s ; 1H quin.) ; 5,98 (dd ; J = 1,8 ; 3,5 ; H _(3') pyrrol.) ; 6,02 (dd ; J = 2,7 ; 3,5 ; H _(2') pyrrol.) ; 6,50 (dd ; J = 1,8 ; 2,7 ; H _(5') pyrrol.) ; 7,44 (s ; OH).	247(M,100) ; 246(12) ; 232(67) ; 94(65) ; 69(23).
j	108	3300, 1660, 1640, 1620, 1600, 1215, 850, 805, 760, 705.	(90 MHz) : 3,85 (s ; OCH_3) ; 3,97 (s ; -CH ₂ -) ; 5,83 (s ; 1H quin.) ; 6,75-6,95 (m ; H _(3') et H _(4') thioph.) ; 7,07 (dd ; J = 2 ; 4 ; H _(5') thioph.) ; 7,4 (s ; OH).	250(M,100) ; 249(8) ; 235(64) ; 97(37) ; 69(37).
k	96	3600, 3200, 1660, 1630, 1590, 1205, 845, 800, 760, 735.	(90 MHz) : 3,83 (s ; -CH ₂ -) ; 3,87 (s ; OCH_3) ; 5,9 (s ; 1H quin.) ; 6,07 (m ; H _(3') furan.) ; 6,25 (m ; H _(4') furan.) ; 7,27 (m ; H _(5') furan.) ; 7,48 (s ; OH).	234(M,100) ; 219(38) ; 191(10) ; 81(21) ; 69(30).

* RMN ^{13}C , $\delta(\text{ppm/TMS})$: 4,5 (t, -CH₂- cyclopr.) ; 6,2 (t, -CH₂- cyclopr.) ; 12,6 (d, -CH- cyclopr.) ; 45,6 (d, -CH-Ph) ; 56,8 (q, -CH₃) ; 102,2 (d, =CH- quin.) ; 121,3 (s, =C- quin.) ; 126,3 (d, -CH- arom.) ; 128,0 (d, 2 x =CH- arom.) ; 128,1 (d, 2 x =CH- arom.) ; 142,4 (s, -C=arom.) ; 151,3 (s, H₃CO-C= quin.) ; 161,0 (s, HO-C= quin.) ; 181,2 (s, -C=O quin.) ; 183,0 (s, -C=O quin.) .

5d : RMN ^1H (90 MHz) : δ (TMS) : 0,15-0,60 (m : 4H cyclopr.) ; 0,7-1 (m : 4H, $-\text{CH}_3$ et 1H cyclopr.) ; 1,3 (s (large) : 12H, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$) ; 1,4-1,7 (m : 2H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$) ; 2,05 (s : 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$) ; 4,25 (dt : 1H, $J = 8 \text{ Hz}, 6 \text{ Hz}, -\text{CH}-\text{O}$) ppm.

Références

- 1 H. Ogawa et S. Natori, Chem. Pharm. Bull., **16**, 1709-20 (1968).
- 2 Otsuka Pharmaceutical Co., Jpn. Kokai, Tokkyo Koho JP 82-50 953, C.A. **97**, 38770s (1982).
- 3 S.C. Wu, L. Chang, H. H. Yang et T. Y. Li, Yao Hsueh T'ung Pao, **15**, 43 (1980) ; C.A. **95**, 86202p (1981).
- 4 L. Bureau, A. Fournet et J. Bruneton, Plant. Med. Phytother, **19**, 17 (1985) ; C.A. **103**, 119972d (1985).
- 5 S.M. Wong, J.M. Pezzuto, H.H.S. Fong et N.R. Farnsworth, J. Pharm. Sci., **74**, 1114 (1985).
- 6 Otsuka Pharmaceutical Co., Jpn. Kokai, Tokkyo Koho JP 60 75, 442 ; C.A. **103**, 166145w (1985).
- 7 H. Iwaki, Y. Fukuyama et K. Matsui, Eur. Pat. Appl., **EP 151, 995** ; C.A. **104**, 33861a (1986)
- 8 G.B. Marini-Bettolo, F. Delle Monache, O. Goncalves Da Lima et S. de Barros Coelho, Gazz. Chim. Ital., **101**, 41 (1971).
- 9 J.A. Groft, E. Ritchie et W.C. Taylor, Aust. J. Chem., **29**, 1979 (1976).
- 10 H. Ulrich et R. Richter in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ème éd., E. Müller Ed., Vol VII/3a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979), p. 225.
- 11 Ibid, p. 228.
- 12 S.C. Hooker, J. Am. Chem. Soc., **58**, 1163 (1936).
- 13 T. Kralt, S.P.L. Bots, H.D. Moed et E.J. Ariens, Rec. Trav. Chim., **86**, 961 (1967).
- 14 O. Reinaud, P. Capdevielle et M. Maumy, Tetrahedron Lett., **26**, 3993 (1985).
- 15 O. Reinaud, P. Capdevielle et M. Maumy, Synthesis, **1987**, à paraître.
- 16 H.W. Wanzlick et U. Jahnke, Chem. Ber., **101**, 3744 (1968).
- 17 C.A. Weber-Schilling et H.W. Wanzlick, Chem. Ber., **104**, 1518 (1971)
- 18 H.G. Richey in Carbonium ions, G.A. Olah et P. von R. Schleyer ed., Vol III, Wiley-Interscience (1972) p. 1201.
- 19 G.A. Olah et R.J. Spear, J. Am. Chem. Soc., **97**, 1539 (1975).
- 20 E.E. Ryskiewicz et R.M. Silverstein, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5802 (1954).
- 21 Ng.Pb.Buu-Hoï, Ng D. Wuong et B.K. Diep, J. Org. Chem., **26**, 1673 (1961)
- 22 A.A. Ponomarev et U.A. Sedaukina, Zh. Obsh. Khim, **32**, 2540 (1962).