Pergamon

Tetrahedron Vol. 51, No. 47, pp. 13061-13072, 1995
Copyright © 1995 Elsevier Science Ltd
Printed in Great Britain. All rights reserved
0040-4020/95 $9.50+0.00

0040-4020(95)00836-5

Lignanes. 18. Synthèse Totale et Confirmation de la Structure de l'Acide Mégacérotonique

Eric Brown, Robert Dhal et Nadine Papin

URA-CNRS 482, Faculté des Sciences,
Avenue Olivier Messiaen, B.P. 535, F-72017 Le Mans, France

Abstract : Megacerotonic acid **1** has a highly exceptional structure, since it is probably the only γ-butyrolactone lignan in which the lactone ring is substituted by an aryl, an arylidene and a carboxy group. The structure of this lignan was confirmed by a racemic total synthesis which involved as key-steps a Stobbe condensation of the 3-arylglutaric ester **8** with *p*-anisaldehyde **9**, and the hydroxylation at C-4 of the intermediate 2,3-disubstituted glutaric ester **14**.

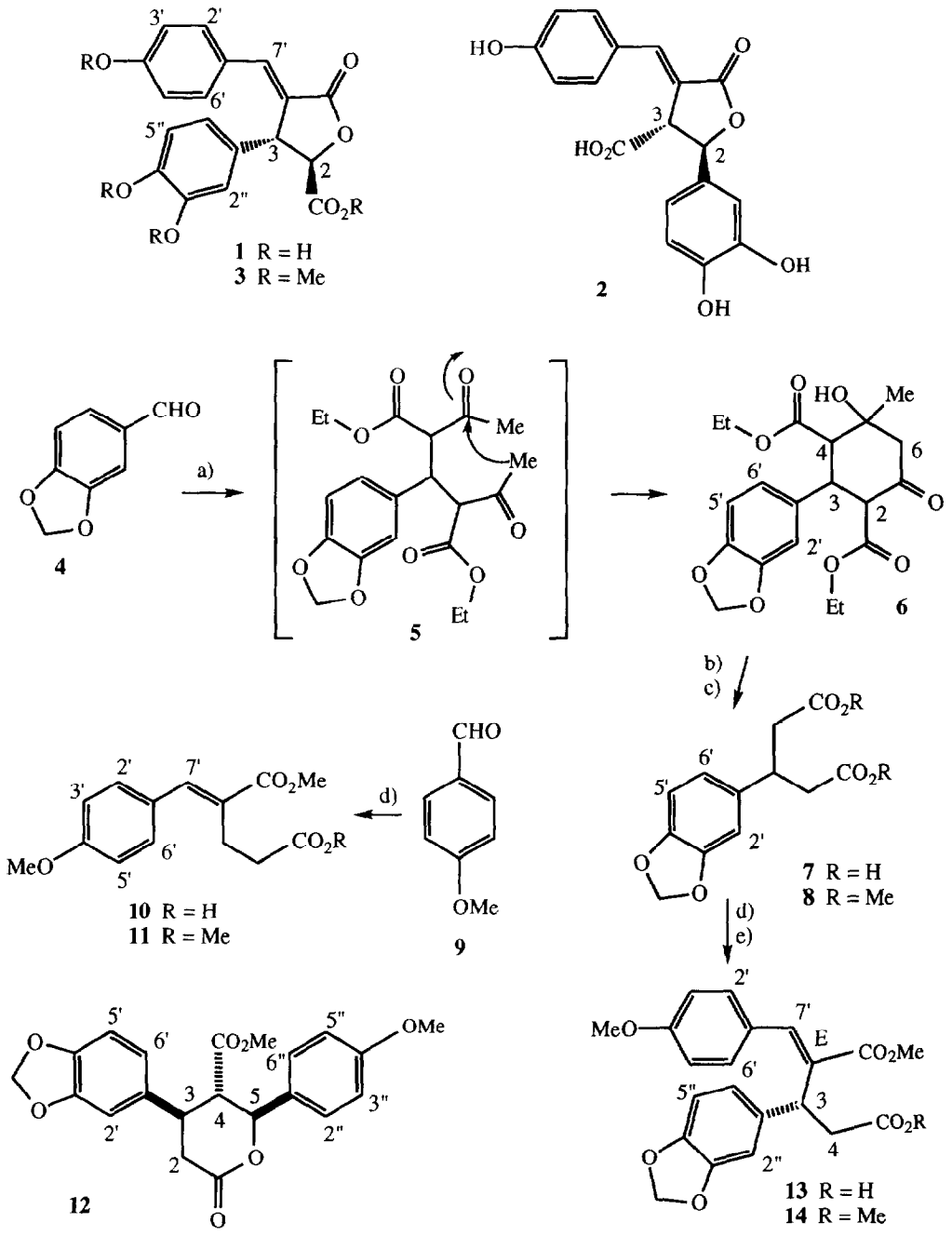
L'acide mégacérotonique est le premier exemple connu d'un lignane isolé de plantes non vasculaires (cryptogames), en l'occurrence de *Megaceros flagellaris*, une plante croissant en milieu humide. Du point de vue botanique, cette espèce appartient à l'embranchement des *Bryophytes* (classe des *Anthocerotae* ou "Hornworts") qui comprend aussi les *Mousses* et les *Hépatiques* ("Liverworts").

En ce qui concerne l'aspect structural, l'acide mégacérotonique **1** n'apparaît que dans deux articles publiés dans la même année 1990 et par les mêmes auteurs (Takeda et coll.).[1,2] Paradoxalement, à partir des mêmes arguments de spectrométrie de RMN, l'acide mégacérotonique est présenté comme ayant la structure **1** dans l'un des articles[1] et la structure **2**, où les substituants en position 2 et 3 sont échangés, dans l'autre [2] (schéma 1). Il est à noter qu'aucun des deux articles ne fait référence à l'autre et qu'aucun démenti n'a été publié concernant la structure erronée.

A la lecture, le second article paraît antérieur au premier et il est vrai que la structure **2** ne résisterait pas à l'analyse, un tel composé devant présenter en RMN ^{1}H un signal aux environs de δ 5,4 ppm pour le proton H-2 qui se trouve à la fois en α d'un groupement OCO et en situation benzylique, alors que l'acide mégacérotonique présente un signal à δ 4,83 ppm plus compatible avec la structure **1**. Un spectre NOESY du composé perméthylé **3** pris par les auteurs[1,2] montre l'existence d'un effet NOE entre le proton H-3 d'une part et les protons H-2', 6' d'autre part, ce qui indique que la double liaison a une géométrie E. Un effet NOE a été également observé entre H-2 et H-2", ce qui montre que le cycle 3,4-diméthoxyphényle et H-2 sont cis.

Nous décrivons ci-après une synthèse totale de l'acide mégacérotonique racémique qui confirme la structure **1**, et permet d' écarter la structure **2**. Il apparaît, dès lors, que l'acide mégacérotonique **1** a une structure très exceptionnelle, dans la mesure où c'est probablement le seul lignane ou néolignane γ-butyrolactonique connu, dans lequel le cycle lactonique est substitué par un groupement carboxylique en position 2.

Notre schéma de synthèse de l'acide (±)-mégacérotonique (±)-**1** impose la protection préalable de tous les groupements phénoliques. Le catéchol masqué que nous avons choisi comme produit de départ est le pipéronal **4**. L'acide 3-arylglutarique **7** est obtenu par réaction entre le pipéronal **4** et l'acétylacétate d'éthyle en



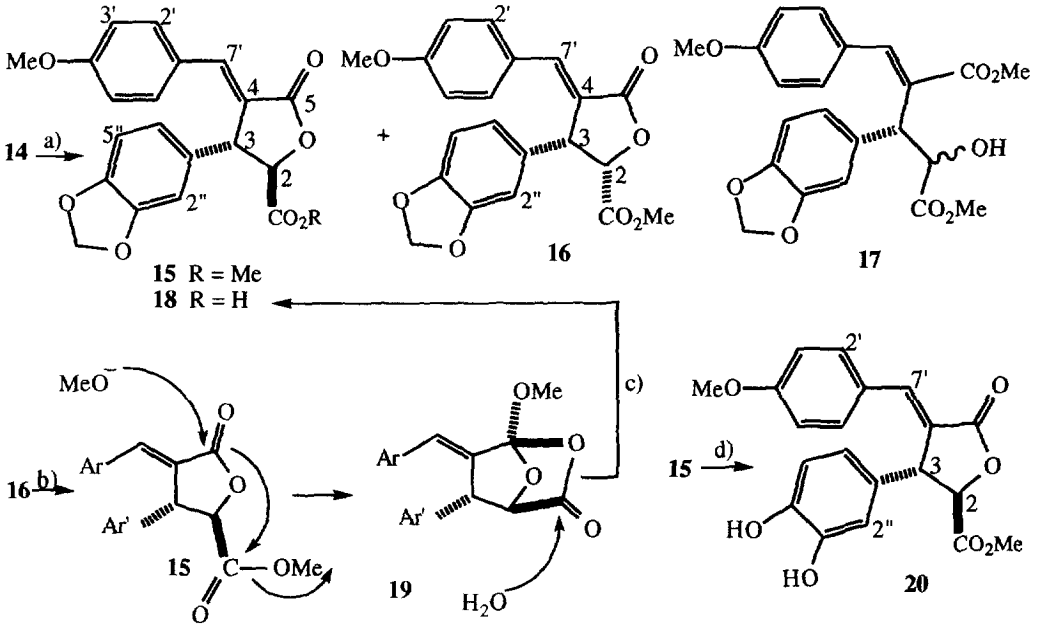
Conditions réactionnelles : a) $AcCH_2CO_2Et$/pipéridine ; b) NaOH puis H_3O^+ ; c) $MeOH/H_2SO_4$; d) $CH_2(CH_2CO_2Me)_2$/MeONa/MeOH/reflux ; e) $MeOH/H_2SO_4$.

Schéma 1

présence de pipéridine, selon la littérature.[3] Dans un premier temps, il se forme vraisemblablement le composé **5**, lequel résulte d'une condensation de Knoevenagel suivie d'une addition de Michaël. Le spectre de RMN ^1H du produit final (Rdt : 82%) montre que celui-ci n'a pas la structure **5** avancée par les auteurs précités, mais plutôt la structure **6** résultant d'une cétolisation intramoléculaire de **5**. Le composé **6** est ensuite saponifié par la soude aqueuse, suivi d'acidification, ce qui fournit le diacide **7** (Rdt. 86%). Estérifié par le méthanol en présence de H_2SO_4, le diacide **7** conduit au diester **8** avec un rendement de 90%.

L'étape suivante de la synthèse consiste en une condensation de Stobbe entre l'ester glutarique **8** et le *p*-anisaldéhyde **9**. A titre de réaction modèle, nous avons fait réagir le glutarate de diméthyle et l'aldéhyde **9** en présence de 1,5 équiv. de méthanolate de sodium dans le méthanol à reflux pendant 4 heures et nous avons effectivement obtenu l'hémiester **10** attendu avec un rendement de 90% environ. Cependant, en effectuant la condensation entre le diester **8** et l'aldéhyde **9** dans les mêmes conditions que précédemment, on obtient un mélange relativement complexe. Tout d'abord, on note la formation prépondérante de l'hémiester **13 E** attendu, lequel présente en RMN ^1H un singulet caractéristique à δ 7,76 ppm correspondant au proton vinylique E ; l'isomère **13 Z**, caractérisé en RMN ^1H par un singulet à δ 6,6 ppm ; les deux produits de départ **8** et **9** non transformés et une faible proportion du diacide **7** formé par saponification du diester **8**. De plus, l'encombrement du diester arylglutarique **8** ayant causé le ralentissement de la réaction il se produit une réaction de Cannizzaro formant de l'alcool *p*-méthoxybenzylique et du *p*-méthoxybenzoate de méthyle. Dans l'intention d'optimiser le rendement de cette condensation, nous avons effectué de nombreux essais à différentes températures et en utilisant divers couples base/solvant (MeONa/MeOH, NaH/toluène, *t*-BuOK/*t*-BuOH, MeOK/MeOH, MeOLi/MeOH, LHDS/THF et KHMDS/ THF), et nous avons observé que les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant 1,2 à 2 équiv. de MeONa au reflux du méthanol. Toutefois, dans ces conditions, le rendement en hémiester **13 E** isolé à l'état cristallisé n'a jamais dépassé 34%. Il est à noter que la proportion en isomère **13 Z** (rapport E/Z = 2/1) est supérieure à celle observée pour la réaction de Stobbe habituelle (rapport E/Z : 10/1), ce qui est probablement dû à l'effet d'encombrement du substituant méthylènedioxyphényle. En effectuant la condensation entre le diester **8** et l'aldéhyde **9** au moyen de LHDS dans le THF, on obtient avec un faible rendement (14%) le produit primaire de la réaction, c'est-à-dire la δ-valérolactone **12** accompagnée de diastéréomères non identifiées. Dans le but de provoquer sa transformation en hémiester **13**, une fois isolée la lactone **12** est mise en présence de méthanolate de sodium. Après 3 h de reflux, on retrouve 25% de lactone **12** inchangée et on constate la reformation du diester **8** et de l'anisaldéhyde **9**, ce qui tendrait à prouver qu'à ce stade, la réaction est réversible.

Une étape clé dans la suite de notre synthèse consiste à hydroxyler le C-4 du diester méthylique **14 E** (dérivant de **13 E** par estérification au méthanol). A la suite de nombreux essais modèles réalisés sur le diester méthylique **11** dérivé de l'hémiester **10**, nous avons décidé d'utiliser le couple KHMDS/MoOPH pour la réaction d'hydroxylation.[4] En utilisant les conditions opératoires optimales (KHMDS, 3 équ./MoOPH, 1,5 équ./-78°C/4 h) mises au point au cours de ces essais préliminaires, nous avons obtenu le mélange des deux lactones isomères **15** et **16** avec un taux de conversion de 30% seulement, l'alcool **17** intermédiaire n'ayant jamais été isolé (Schéma 2). Toutefois, en laissant la température du milieu réactionnel remonter lentement (environ 3 h) de -78°C à température ambiante, le mélange des deux lactones **15** et **16** formées est obtenu avec un taux de conversion pouvant atteindre 80% (RMN ^1H). Malgré tout, en respectant les conditions réactionnelles requises pour obtenir ce résultat, nous avons constaté un manque de reproductibilité dans le temps pouvant conduire à l'inhibition totale de la réaction. Ce fait a été observé aussi bien avec le précurseur **14** qu'avec le modèle **11**, ce qui n'est pas très étonnant dans la mesure où la réaction d'hydroxylation fait intervenir



Conditions réactionnelles : a) KHMDS/MoOPH/THF puis Na_2SO_3 ; b) MeOLi/MeOH ; c) HCl 3N ; d) $BBr_3.Me_2S/CH_2Cl_2$/reflux.

Schéma 2

de nombreux facteurs difficilement maîtrisables : a) l'hydrure de potassium commercial en suspension dans l'huile présente un titre variable (20 à 25% pondéral) peu aisé à déterminer et s'avère délicat à prélever en faibles quantités ; b) d'autre part, en ce qui concerne la base KHMDS, formée par l'action de KH sur l'hexaméthyldisilazane (HMDS) dans le THF, il n'est pas décrit de méthode directe de titrage de sa solution ; c) enfin, nous sommes dans l'incapacité de juger de la qualité extrêmement variable de l'oxydant MoOPH, instable dans le temps, lequel s'avère non purifiable même par recristallisation soignée. Mais de tous les facteurs cités, le plus critique semble être la qualité du KH commercial qui a déjà été mise en cause dans la littérature et pour lequel des méthodes de purification ou d'activation ont été décrites.[5]

Nous avons pu améliorer la reproductibilité de la réaction de façon satisfaisante en opérant de la manière suivante : la quantité de KH utilisée à chaque réaction étant faible, plutôt que d'en effectuer la pesée directe, la masse exacte de KH est déterminée par différence entre la masse totale de la suspension dans l'huile et la masse d'huile récupérée après lavage de l'hydrure à l'hexane. Nous avons ainsi pu constater que le titre pondéral réel (46 à 58%) du lot utilisé était de loin supérieur au titre commercial affiché (20 à 25%). Le KH, de masse déterminée, ainsi débarrassé de son huile, est traité par une solution d' iode dans le THF jusqu'à coloration persistante. La solution finale étant ajustée à un volume donné, nous disposons ainsi d'une solution de KH dans le THF dont le titre est connu. Enfin, le KH dans le THF est traité par la quantité nécessaire d' HMDS, le KI formé n'étant en aucun cas nuisible à la formation de KHMDS et à la réaction ultérieure.

Dans ces conditions, on obtient 91% d'un produit brut contenant, en proportions relatives (d'après la RMN ^{1}H), 70% des deux lactones **15** et **16** dans le rapport 6 / 5 et 10% de diester **14** inchangé. Le rendement ainsi estimé par RMN est de 65% en produits d'hydroxylation, ce qui correspond à 35% de la lactone *trans* **15** recherchée et 30% de lactone **16** *cis* "non-naturelle". Après séparation soignée par chromatographie sur gel de silice, la lactone **15** et le diester **14** de départ présentant des temps de rétention assez proches, on isole à l'état purifié 4% du diester **14**, 23% de lactone **15** et 20% de lactone **16** isomère.

Du fait de la flexibilité du cycle tétrahydrofurane, les valeurs observées (2,3 Hz et 8,0 Hz) pour les constantes de couplage $J_{2\text{-}3}$ des deux isomères **15** et **16** ne permettent pas d'attribuer sans ambiguïté leurs configurations relatives. Toutefois, pour la lactone **15**, le proton H-2, déplacé à haut champ (δ 4,83 ppm), est donc situé dans le champ du substituant Ar en 3 et le substituant CO_2Me (δ 3,80 ppm) ne subit aucun effet particulier. Le proton H-2 est donc du même côté du plan tétrahydrofuranique que le substituant Ar en 3, et CO_2Me est du côté opposé. Il s'agit donc de l'isomère *trans*. En revanche, pour l'isomère **16** dit "non-naturel", le proton H-2 (δ 5,20 ppm) ne subit aucun effet particulier, alors que le CO_2Me (δ 3,43 ppm) déplacé à haut champ est donc situé dans le champ de l'aromatique en 3. Le substituant CO_2Me est alors placé du même côté que le groupe aryle en 3, il s'agit donc de l'isomère *cis*. Quant aux constantes de couplage observées, pour l'isomère naturel **15** "naturel", la constante $J_{2\text{-}3}$ = 2,3 Hz ne peut s'expliquer que dans le cas où l'interaction spatiale entre l'Ar en 3 et le benzylidène en 4 force les deux substituants en 3 et 2 à occuper des positions pseudo-axiales, les protons H-3 et H-2 présentant un angle dièdre d'environ 120° (situation anticlinale). Pour l'isomère "non-naturel" **16**, la constante observée $J_{2\text{-}3}$ = 8 Hz est compatible avec des protons H-3 et H-2 en position éclipsée correspondant à un angle dièdre d'environ 0° (situation *syn*-périplanaire).

En utilisant de l'acétate de sodium au reflux d'une solution aqueuse ou alcoolique, la lactone **16** reste inchangée ou s'isomérise partiellement (50%) avec formation de lactone acide *trans* **18** et début de dégradation. Le DABCO dans le méthanol à reflux laisse la lactone **16** inchangée. En revanche, en présence de méthanolate de sodium dans le méthanol, on constate la disparition totale de la lactone **16** et sa transformation en lactone acide *trans* **18** avec formation d'un produit de dégradation qui n'a pu être identifié. Ce phénomène de dégradation est minimisé en remplaçant le méthanolate de sodium par du méthanolate de lithium. A noter que, malgré toutes les précautions prises pour éviter la présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel, nous n'avons jamais pu isoler la lactone ester *trans* **15**, mais toujours l'acide **18** correspondant. La formation de l'acide **18** ne peut s'expliquer qu'en invoquant la participation d'un groupement voisin. En admettant que la première étape, réalisée *en conditions anhydres*, est bien l'isomérisation de la lactone 2,3-*cis* **16** en lactone 2,3-*trans* **15**, au cours de la dernière étape il y aurait attaque d'un ion méthanolate sur le carbonyle lactonique de **15** avec formation de la dioxabicycloheptanone **19**. Par hydrolyse acide ménagée, cette dernière doit conduire à l'acide lactone 2,3-*trans* **18**.

Pour libérer les trois groupements phénol du composé **15** et accéder ainsi à l'acide mégacérotonique (±)-**1**, nous avons choisi d'utiliser le complexe BBr_3/Me_2S en solution molaire dans le dichlorométhane.[6] La coupure du groupement méthylènedioxy est assez rapide. Au reflux du 1,2-dichloréthane et en présence de 4 équiv. de complexe par liaison éther à couper, soit 16 équiv. par molécule, on isole facilement le catéchol **20** (77%) si l'on arrête la manipulation après 3 h de réaction.Dans un autre essai, le composé **15** a été traité dans les mêmes conditions que précédemment mais en chauffant à reflux pendant 120 heures, ce qui a fourni l'acide (±)-mégacérotonique (±)-**1** avec un rendement de 77%, très légèrement contaminé par l'ester correspondant.

Le spectre de RMN ^1H (D_2O) de l'acide mégacérotonique (±)-**1**, ainsi obtenu par synthèse sous forme racémique, est conforme aux données présentées dans la littérature pour le composé (+)-**1** d'origine naturelle.[1,2]

En ce qui concerne le spectre de RMN ^{13}C, les données observées pour le composé synthétique (±)-**1** dissous dans CD_3COCD_3 (solvant choisi à cause du manque de solubilité du composé racémique dans l'eau lourde) sont en accord avec les données de la littérature présentées pour le composé (+)-**1** d'origine naturelle en solution dans D_2O, [1,2] au décalage près dû à l'effet de solvant.

Pour terminer notre étude, nous avons préparé le dérivé perméthylé (±)-**3**, composé plus facilement manipulable que le triphénol acide (±)-**1**, afin de comparer ses caractéristiques spectrales avec celles décrites[1,2] pour le composé (+)-**3** dérivant du produit naturel (+)-**1**. Le composé (±-**3**) a été obtenu en traitant le catéchol **20** ou l'acide (±)-mégacérotonique (±)-**1** par un excès de diazométhane dans l'éther. Dans le premier cas, on obtient le produit tétraméthylé (±)-**3** à l'état pur et dans le second, le même composé (±)-**3** contaminé par quelques impuretés non identifiées.

Les données présentées par les spectres de RMN ^1H ($CDCl_3$) du composé perméthylé (±)-**3**, obtenu par synthèse, sont en accord avec la description qui en est faite dans la littérature (en partie tirée d'une reproduction d'un spectre NOESY)[1,2] pour le composé (+)-**3** dérivant du produit naturel.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les *spectres de RMN du proton et du carbone* ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 400. La référence interne est le tétraméthylsilane (TMS). Les *spectres IR* ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre à transformée de Fourier Nicolet 5DX et d'un spectrophotomètre Genesis (Mattson). Les valeurs des absorptions les plus caractéristiques ν_{max} sont données en cm^{-1}. Les *points de fusion* ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante Reichert. Les *analyses élémentaires* ont été confiées au Service de Microanalyse du CNRS de Gif-sur-Yvette. Les *spectres de masse* ont été réalisés par les Services de Spectrographie de Masse de l'Université de Rennes I. Les *chromatographies sur couche mince* (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques Merck prêtes à l'emploi. Les chromatographies préparatives sur colonne ont été réalisées sous pression (1 à 2 bars) à l'aide de gel de silice Merck (Kiesegel 60).

La verrerie utilisée dans les manipulations décrites sous atmosphère inerte a été préalablement séchée à l'étuve.

Abréviations utilisées : PR, pression réduite ; TA, température ambiante ; BT, basses températures.

2,4-Diéthoxycarbonyl-5-hydroxy-5-méthyl-3-(3,4-méthylènedioxyphényl) cyclohexan-1-one **6**

Dans un ballon de 250 mL, équipé d'une agitation magnétique, on place du pipéronal **4** (22,52 g ; 0,15 mol) et de l'acétylacétate d'éthyle (38,24 mL ; 0,3 mol ; 2 équ.) On ajoute de la pipéridine (1,5 mL) et on agite jusqu'à ce que le mélange se solidifie. Après environ 70 h, les deux produits de départ ont disparu en CCM. Le solide est alors lavé avec un minimum d'éther et filtré sur verre fritté (48 g ; 0,122 mol ; 82%). Une partie est recristallisée, F = 148-150°C (éthanol 95%) en accord avec la littérature.[3] IR (nujol): 3509 (OH tertiaire), 1716 (C=O esters et cétone) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 6,73 (3H, m, H aryle); 5,93 (2H, s, OCH_2O); 4,12 et,4,02 (2H, 2dq, J_{AB} = 11,1 Hz, OCH_2CH_3); 3,94 (3H, m, OCH_2CH_3 et H-3); 3,66 (1H, d, J = 2,7 Hz, OH); 3,58 (1H, d, J = 12,5 Hz, H_2); 2,98 (1H, d, J =12,2 Hz,H-4); 2,69 (1H, d, J_{AB} = 14,3 Hz, H-6_A); 2,48 (1H, dd, J_{AB} = 14,3 Hz et $J_{6B\text{-}OH}$ = 2,6 Hz, H-6_B); 1,34 (3H, s, CH_3); 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_3); 0,93 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_3).

Acide 3-(3,4-méthylènedioxyphényl) glutarique 7

Dans un ballon de 1 L, équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on place le composé **6** (39,9 g ; 0,1 mol) dans de l'éthanol à 95% (280 mL), puis on ajoute une solution aqueuse de NaOH à 50% (540 g). Le mélange est porté à reflux pendant 1 h. Après refroidissement, l'éthanol est évaporé sous PR. On additionne ensuite lentement de l' HCl concentré (540 mL) à l'aide d'une ampoule à addition, le ballon étant plongé dans un bain de glace afin de maintenir une température inférieure à 50°C. Le mélange est ainsi amené à pH 1. Le diacide **7**, qui a précipité, est essoré sur büchner et recristallisé dans l'eau avec traitement au noir végétal (21,95 g ; 0,088 mol ; 88%), F = 170-174°C (eau) en accord avec la littérature.[3] IR (nujol) : 3440 (OH), 2978, 2900 (CH aromatiques), 1729 (C=O), 1245 (C-O) cm^{-1}. RMN ^1H (CD_3COCD_3) δ : 6,87 (1H, d, J = 1,6 Hz, H-2'); 6,8 (1H, dd, J = 8 Hz et J = 1,6 Hz, H-6'); 6,75 (1H, d, J = 8 Hz,H-5'); 5,95 (2H, s, OCH_2O) ; 3,53 (1H, m, CH) ; 2,74 et 2,6 (4H, 2m, CH_2).

3-(3,4-Méthylènedioxyphényl) glutarate de diméthyle 8

Dans un ballon de 100 mL, équipé d'un réfrigérant muni d'une garde à silicagel et d'une agitation magnétique, est placée une solution du diacide **7** (5,2 g ; 21 mmol) dans du méthanol anhydre (50 mL), à laquelle on ajoute de l'acide sulfurique (0,7 mL). Le mélange est porté à reflux pendant 3 h. Après refroidissement, on ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$ pour amener le milieu réactionnel à neutralité. Le méthanol est ensuite évaporé sous PR et le résidu est repris à l'eau, puis extrait au CH_2Cl_2 (3 fois 100 mL). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR. Le produit brut (5,3 g) est distillé sous vide, ce qui fournit le diester **8** cristallisé (5 g ; 18 mmol ; 86%), F = 42-44°C, en accord avec la littérature.[7] IR (film) : 2951 et 2905 (CH aromatiques), 1729 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 6,74 (d, 1H, d, J = 7,9 Hz, H-5') ; 6,72 (1H, d, J = 1,6 Hz, H-2') ; 6,69 (1H, dd, J = 7,9 Hz et J = 1,6 Hz, H-6') ; 5,93 (2H, s, OCH_2O) ; 3,6 (6H, s, OCH_3) ; 3,58 (1H, m, CH) ; 2,7 et 2,6 (4H, m, CH_2).

3-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-4-méthoxycarbonyl-5-(4-méthoxyphényl)-δ-valérolactone 12

Dans un tricol de 100 mL équipé d'une entrée d'argon, d'un septum et d'un thermomètre BT, on introduit à l'aide d'une seringue de l'HMDS (4,2 mL ; 20 mmol ; 4 équ.), puis on additionne goutte à goutte, à -10°C, une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (12,5 mL ; 20 mmol ; 4 équ.). Après 5 min d'agitation à -10°C, au précipité de LHDS ainsi formé, on ajoute rapidement à 10°C un mélange de diester arylglutarique **8** (1,39 g ; 5 mmol) et de *p*-anisaldéhyde **9** (0,68 g ; 5 mmol) en solution dans du THF anhydre (14 mL). Après 4 h à 5°C, le mélange réactionnel est traité par une solution froide d' HCl 6N. La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2 fois 20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR. La RMN ^1H du mélange brut montre la présence de l'aldéhyde **9** de départ (50%) ainsi que celle de la lactone **12** et de ses diastéréomères (50%). La lactone **12** (où les groupements vicinaux sont *trans*), est isolée par cristallisation dans l'éther (320 mg; 0,83 mmol ; 17%). Une partie est recristallisée, F = 189,6-193°C (éthanol 95%). Analyse. Calc. pour $C_{21}H_{20}O_7$: C, 65,6; H, 5,25. Tr.: C, 65,56; H, 5,49. IR (nujol): 1729 et 1709 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 7,27 (2H, d, J=8,7Hz, H-2",6"); 6,88 (2H, d, J= 8,7Hz, H-3",5"); 6,75 (1H, d, J= 7,9 Hz, H-5'); 6,70 (1H, d, J=1,6Hz, H-2'); 6,66 (1H, dd, J=7,9Hz et J= 1,7 Hz, H-6'); 5,95 (2H, s, OCH_2O); 5,42 (1H, d, J=10,6Hz, H-5); 3,81 (3H, s, ArO<u>CH</u>3); 3,55 (1H, dt, J=10,5Hz et J=6,8Hz, H-3); 3,31 (3H, s, CO_2CH_3); 3,07 (1H, dd, J_{AB}=17,9 Hz et $J_{2éq-3}$= 6,8Hz, H-$2_{éq}$); 3,04 (1H, t, J=10,7Hz, H-4); 2,74 (1H, dd, J_{AB}=17,9Hz et J_{2ax-3}=10,2 Hz, H-2_{ax}).

E-2-(4-Méthoxybenzylidène) hémiglutarate de méthyle ***10***

Dans un tricol de 100 mL équipé d'une ampoule à addition, d'un réfrigérant surmonté d'une entrée de gaz, on prépare du méthylate de sodium (à partir de 2,36 g de Na ; 102 mmol ; 1,5 équ.) dans du méthanol anhydre (36 mL). Après dissolution du sodium, on ajoute en 10 min, par l'intermédiaire de l'ampoule à addition, une solution homogène de *p*-anisaldéhyde **9** (9 g ; 66 mmol) dans le glutarate de diméthyle (13,8 g ; 86 mmol ; 1,3 équ.). Le mélange est porté à reflux pendant 4 h. Il est ensuite neutralisé par une solution d' HCl 6N refroidie à -20°C et le méthanol est évaporé sous PR. Le résidu aqueux est acidifié jusqu' à pH 1, puis extrait au $CHCl_3$ (4 fois 100 mL). Les phases organiques sont réunies et extraites avec une solution de Na_2CO_3 5% (4 fois 80 mL). Les phases aqueuses sont rassemblées, lavées au $CHCl_3$ (100 mL), acidifiées avec une solution d' HCl 6N et réextraites au $CHCl_3$ (3 fois 100 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau (100 mL), séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR. L'hémiester **10** exclusivement E est ainsi obtenu sous forme de cristaux jaunes (15,52 g ; 59 mmol ; 89%). Une partie est recristallisée, F = 82-85°C (éther / cyclohexane). Analyse. Calc. pour $C_{14}H_{16}O_5$: C, 63,61; H, 6,1. Tr.: C, 63,53; H, 6,09. IR (nujol): 3184 (CO_2H), 1723 et 1683 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 7,7 (1H, s, H-7'); 7,35 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-2',6') ; 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-3',5') ; 3,84 (3H, s, OCH_3) ; 3,82 (3H, s, OCH_3) ; 2,91 (2H, m, CH_2); 2,62 (2H, m, CH_2).

E-2-(4-Méthoxybenzylidène) glutarate de diméthyle ***11***

L'estérification du composé **10** est effectuée de la même façon que pour la synthèse du diester **8**. L'hémiester **10** (12,6 g ; 47,7 mmol) est mis en solution dans du méthanol anhydre (200 mL) auquel on ajoute de l'acide sulfurique (1,7 mL). On obtient ainsi le diester **11** (12,3 g ; 44 mmol ; 93%). Analyse. Calc. pour $C_{15}H_{18}O_5$: C, 64,71; H, 6,52. Tr.: C, 64,52; H, 6,5. IR (film): 2998-2838 (CH aromatiques), 1736 et 1703 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 7,68 (1H, s, H-7'); 7,36 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-2',6') ; 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-3',5') ; 3,84 (3H, s, OCH_3) ; 3,81 (3H, s, OCH_3) ; 3,67 (3H, s, CO_2CH_3) ; 2,91 (2H, m, CH_2) ; 2,58 (2H, m, CH_2).

E-2-(4-Méthoxybenzylidène)-3-(3,4-méthylènedioxyphényl) hémiglutarate de méthyle ***13***

Dans un tricol de 50 mL équipé d'une ampoule à addition, d'un réfrigérant surmonté d'une entrée de gaz, on prépare du méthylate de sodium (à partir de 0,6 g de Na ; 26 mmol ; 1,2 équ.) dans du méthanol anhydre (8 mL). Après dissolution du sodium, on ajoute en 10 min, par l'intermédiaire de l'ampoule à addition, une solution homogène de *p*-anisaldéhyde **9** (3,54 g ; 26 mmol ; 1,2 équ.) dans le glutarate de diméthyle (6 g ; 21,6 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6 h, puis, après refroidissement, il est neutralisé par une solution d' HCl 6N refroidie à -20°C. Le méthanol est évaporé sous PR. Le résidu aqueux est acidifié jusqu'à pH 1, extrait au chloroforme (4 fois 100 mL), puis les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (100 mL), séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR. La plus grande partie de l'isomère **13** E est isolée du mélange résiduel obtenu par cristallisation dans l'éther (2,78 g ; 7,2 mmol ; 34%). Une partie est recristallisée, F = 139-143°C (CH_2Cl_2 / éther). Analyse. Calc. pour $C_{21}H_{20}O_7$: C, 65,6; H, 5,25. Tr.: C, 65,75; H, 5,18. IR (nujol): 1703 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 7,76 (1H, s, H-7') ; 7,36 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-2',6') ; 6,92 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-3'5') ; 6,73 (1H, s large, H-2") ; 6,7 (1H, d, J = 8,5 Hz, H-5") ; 6,66 (1H, d, J = 8,5 Hz, H-6") ; 5,9 (2H, d, J = 1 Hz, OCH_2O) ; 4,78 (1H, t, J = 7,6 Hz, H-3) ; 3,83 (3H, s, $ArOCH_3$) ; 3,71 (3H, s, CO_2CH_3) ; 3,29 (1H, dd, J_{AB} = 16,2 Hz, $J_{4A\text{-}3}$ = 8,2 Hz, H-4_A) ; 3,12 (1H, dd, J_{AB} = 16,2 Hz, $J_{4B\text{-}3}$ = 6,9 Hz, H-4_B).

E-2-(4-Méthoxybenzylidène)-3-(3,4-méthylènedioxyphényl) glutarate de diméthyle ***14***

L'estérification du composé **13** s'effectue de la même façon que pour le diacide **7**. L'hémiester **13** (5,57 g ; 15 mmol) est mis en solution dans du méthanol anhydre (100 mL) avec de l'acide sulfurique (1 mL). Après 3 h de reflux, on obtient le diester **14** (5,8 g ; 14,6 mmol ; 97%). Analyse. Calc. pour $C_{22}H_{22}O_7$: C, 66,3; H, 5,57. Tr. : C, 66,17 ; H, 5,4. IR (film) : 2998 (CH aromatiques), 1736 et 1709 (C=O esters), 1251 (C-O-C) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 7,77 (1H, s, H-7') ; 7,39 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-2',6') ; 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-3',5') ; 6,73 (1H, d, J = 1,2 Hz, H-2") ; 6,69 (1H, d, J = 8 Hz, H-5") ; 6,66 (1H, dd, J = 8 Hz et J = 1,2 Hz, H-6") ; 5,91 et 5,90 (2H, 2d, J = 1,3 Hz, OCH_2O) ; 4,81 (1H, t, J = 7,6 Hz, H-3) ; 3,84 (3H, s, $ArOCH_3$) ; 3,71 (3H, s, OCH_3) ; 3,61 (3H, s, OCH_3) ; 3,23 (1H, dd, J_{AB} = 15,7 Hz, J_{4A-3} = 7,9 Hz, H-4_A) ; 3,11 (1H, dd, J_{AB} = 15,7 Hz, J_{4B-3} = 7,4 Hz, H-4_B).

Préparation du complexe oxydant MoOPH

Le mode opératoire s'inspire de celui décrit par Vedejs.[4]

Oxodiperoxo(aquo)(hexaméthylphosphoramido) molybdène VI : MoO_5. HMPA. H_2O. Du trioxyde de molybdène (10 g; 69 mmol) est agité dans du peroxyde d'hydrogène à 30% (50 mL). Après environ 3h à 40°C, on obtient une solution jaune limpide. On la refroidit à 10°C et on additionne, sous forte agitation, de l'HMPA (12 mL; 69 mmol). Le précipité est filtré, lavé à l'éther puis recristallisé dans le méthanol, ce qui fournit des cristaux jaunes du complexe MoO_5. HMPA. H_2O.

Oxodiperoxo(pyridino)(examéthylphosphoramido) molybdène VI : MoO_5.Pyr.HMPA (MoOPH). Le complexe précédent est placé sous vide, ce qui fournit le complexe anhydre MoO_5. HMPA (20,6 g; 87%). Ce solide jaune est ensuite mis en solution dans du THF anhydre (70 mL), puis on additionne de la pyridine (4,8 mL) à 20°C. Le précipité jaune de MoOPH est filtré à l'abri de l'air et de la lumière, lavé avec du THF (25 mL) et de l'éther anhydre (50 mL) puis séché sous vide (17,57 g; 70%). Il est conservé sous argon, à 4°C, à l'abri de l'air et de la lumière.

Hydroxylation du E-2-(4-méthoxybenzylidène)-3-(3,4-méthylènedioxyphényl) glutarate de diméthyle ***14***

1) *Préparation de la KHMDS.* Dans un bicol équipé d'une entrée d'argon et d'un septum, on introduit une certaine quantité de KH en suspension dans une huile minérale. Pour connaître la masse exacte d'hydrure, le réactif hétérogène est lavé à l'hexane, la suspension est décantée, puis la phase supérieure est soutirée. Cette opération est répétée trois fois. Les phases organiques réunies sont concentrées sous vide (l'huile étant peu volatile) et on obtient ainsi par pesée la masse d'huile dans la suspension, et par différence, la masse de KH pur (n mmol) mise en jeu. On additionne ensuite à l'hydrure de potassium un volume de THF anhydre tel que le volume final de solution soit n mL, pour avoir une concentration en base de 1M. Quelques gouttes d'iode 0,5M dans le THF sont ajoutées jusqu'à persistance, après 10 min, d'une coloration jaune pâle,[5b] ainsi que de l'HMDS (1,4 équ.). Après 30 min d'agitation à TA, la base peut être utilisée.

2) *Hydroxylation.* Cette réaction est réalisée selon Vedejs et coll.[9] Dans un tricol de 25 mL muni d'une entrée d'argon, d'un thermomètre BT, d'un septum ainsi que d'un chandelier à deux branches dans lequel on place du MoOPH (3,25 g ; 7,5 mmol ; 3 équ.), on introduit de la KHMDS 1M fraîchement préparée (15 mL ; 15 mmol ; 6 équ.). La base est refroidie à -78°C. On ajoute alors lentement le diester **14** (1 g ; 2,5 mmol) en solution dans du THF anhydre (5 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h. On fait ensuite basculer le chandelier pour additionner l'oxydant au mélange. L'agitation est maintenue tout au long du réchauffement

jusqu'à TA (environ 3 h). Le mélange est de nouveau refroidi à -78°C puis traité par une solution saturée de sulfite de sodium (15 mL). Après retour à TA, le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution d' HCl 3N, le THF est évaporé, la phase aqueuse résiduelle est acidifiée jusqu'à pH 1 puis extraite au CH_2Cl_2 (3 fois 20 mL). Les extraits organiques sont rassemblés et lavés avec une solution d' HCl 3N (3 fois 20 mL). Le CH_2Cl_2 est évaporé, le résidu est repris avec un minimum de CH_2Cl_2 et de l'éther et lavé avec une solution demi-saturée de NaCl (4 fois 15 mL) pour éliminer l'HMPA. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR. L'huile résiduelle obtenue (865 mg) est chromatographiée sur gel de silice (rapport 1/40, gradient d'élution CH_2Cl_2 / cyclohexane, 80:20 à 100:0), ce qui fournit d'abord du produit de départ **14** (37 mg ; 0,1 mmol ; 4%) très légèrement contaminé par la lactone **15**, puis la lactone *trans* **15** (220 mg ; 0,58 mmol ; 23%), et enfin la lactone *cis* **16** (190 mg ; 0,5 mmol ; 20%).

2,3-*Trans*-4-(4-méthoxybenzylidène)-3-(3,4-méthylènedioxyphényl) tétrahydrofuran-5-one-2-carboxylate de méthyle **15**. F = 161,5-162,8°C (CH_2Cl_2/Et_2O). Analyse. Calc. pour $C_{21}H_{18}O_7$: C, 65,94; H, 4,75. Tr. : C, 66,07 ; H, 4,99. SM. Calc. pour $C_{21}H_{18}O_7$: 382,10524. Tr.: 382,1037. m/z (int. rel.) : 382 (27) M^+ ; 337 (6) ; 322 (35,5) ; 305 (100) ; 275 (14) ; 265 (82). IR (nujol) : 1755 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 7,80 (1H, s, $J_{7'-3}$ = 1,9 Hz, H-7') ; 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-2',6') ; 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-3',5') ; 6,77 (3H, s, H-2",5",6") ; 5,98 et 5,96 (2H, 2d, J_{AB} = 1,2 Hz, OCH_2O) ; 4,83 (1H, d, J = 2,3 Hz, H-2) ; 4,54 (1H, t , J = 2 Hz,H-3) ; 3,83 (3H, s, OCH_3) ; 3,80 (3H, s, OCH_3).

2,3-*Cis*-4-(4-méthoxybenzylidène)-3-(3,4-méthylènedioxyphényl) tétrahydro-furan-5-one-2-carboxylate de méthyle **16**. F = 157,5-159°C (CH_2Cl_2 / éther). Analyse. Calc. pour $C_{21}H_{18}O_7$: C, 65,94 ; H, 4,75. Tr. : C, 65,69 ; H, 4,9. IR (nujol) : 1749 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 7,75 (1H, d, $J_{7'-3}$ = 2 Hz, H-7') ; 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-2',6') ; 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-3',5') ; 6,72 (1H, d, J = 8 Hz, H-5") ; 6,69 (1H, dd, J = 8 Hz et J = 1,6 Hz, H-6") ; 6,65 (1H, d, J = 1,6 Hz, H-2") ; 5,93 et 5,91 (2H, 2d, J_{AB} = 1,3 Hz, OCH_2O) ; 5,2 (1H, d, J = 8,1 Hz, H-2) ; 4,77 (1H, dd, J_{3-2} = 8,1 Hz, $J_{3-7'}$ = 2 Hz, H-3) ; 3,79 (3H, s, $ArO\underline{CH}_3$) ; 3,43 (3H, s, CO_2CH_3).

Acide 2,3-trans-4-(4-méthoxybenzylidène)-3-(3,4-méthylènedioxyphényl) tétrahydrofuran-5-one-2-carboxylique ***18***

Dans un bicol de 10 mL équipé d'un réfrigérant surmonté d'une entrée de gaz ainsi que d'un chandelier à deux branches contenant la lactone *cis* **16** (150 mg ; 0,39 mmol), on introduit du MeOH anhydre (préalablement distillé sur Na) (2,5 mL) puis le *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (0,3 mL ; 0,47 mmol ; 1,2 équ.). On fait basculer le chandelier pour additionner la lactone au milieu. Le mélange est porté à reflux pendant 1 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est acidifié avec une solution d' HCl 3N et le méthanol est évaporé. Le résidu est repris au chloroforme (10 mL) et extrait avec NaOH 0,1N (3 fois 5 mL). Les phases aqueuses sont rassemblées, lavées au $CHCl_3$ (10 mL), puis acidifiées avec une solution d' HCl 3N. On extrait à nouveau au chloroforme (3 fois 10 mL). Ces derniers extraits organiques sont réunis, lavés à l'eau (5 mL), séchés sur $MgSO_4$ et concentrés sous PR. Le produit obtenu est constitué de l'acide **18** (102 mg ; 0,28 mmol ; 71%), F = 172-175°C ($MeOH/CH_2Cl_2$) légèrement contaminé par un autre produit non identifié. SM. Calc. pour $C_{20}H_{16}O_7$: 368,08959. Tr. : 368,0892. m/z (int. rel.) : 368 (90) M^+; 322(20); 305(75,5); 266(92); 265(100); 251 (44); 165 (54). IR (nujol): 1778 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 7,80 (1H, d, $J_{7'-3}$=1,5Hz, H-7'); 7,30 (2H, d, J=8,8Hz, H-2',6'); 6,81 (2H, d, J=8,8 Hz, H-3',5'); 6,77 (3H, m, H-2",5",6"); 5,97 et 5,95 (2H, 2d, J_{AB}=1,2Hz, OCH_2O); 4,84 (1H, d, J=2,1Hz, H-2); 4,60 (1H, s large, H_3); 3,79 (3H, s, OCH_3).

*2,3-Trans-3-(3,4-dihydroxyphényl)-4-(4-méthoxybenzylidène)tétrahydrofuran-5-one-2-carboxylate de méthyle **20***

Le mode opératoire s'inspire de celui décrit par Bhatt et coll.[6] Dans un bicol de 25 mL équipé d'un réfrigérant surmonté d'une entrée de gaz et d'un septum, on introduit la lactone **15** (200 mg ; 0,52 mmol) dans du 1,2-dichloréthane (8 mL). A cette solution, on ajoute le complexe BBr_3 / Me_2S en solution molaire dans le dichlorométhane (8,3 mL ; 8,3 mmol ; 4 équ. par liaison éther). Après 3 h de chauffage à reflux, la CCM montre la disparition du produit de départ **15** et la présence d'un nouveau composé largement majoritaire. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé par addition d'eau (10 mL), agité pendant 30 min, puis dilué à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est réextraite à l'acétate d'éthyle (3 fois 20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (rapport 1/40, éluant toluène / méthanol / acide acétique 55/8/1,5), ce qui fournit le catéchol **20** (151 mg ; 0,4 mmol ; 77%) puis un mélange de triphénols ester et acide (21 mg) lesquels n'ont pas été séparés. Analyse. Calc. pour $C_{20}H_{18}O_7$: C, 64,84; H, 4,9. Tr.: C, 64,11; H, 5,65. SM. Calc. pour $C_{20}H_{18}O_7$: 370,10524. Tr.: 370,1060. m/z (int. rel.): 370 (40,5) M^+; 352 (5); 324 (13,5); 310 (32); 293 (100); 267 (16,5); 265 (15); 253 (57); 239 (16,5). IR (film): 1752 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H (CD_3COCD_3) δ : 8,1 (1H, s, OH) ; 8,09 (1H, s, OH) ; 7,68 (1H, d, $J_{7'-3}$ = 1,8 Hz, H-7') ; 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-2',6') ; 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-3',5') ; 6,83 (1H, d, J = 8,1 Hz, H-5") ; 6,81 (1H, J = 2,1 Hz, H-2") ; 6,69 (1H, dd, J = 8,1 Hz et J = 2,1 Hz, H-6") ; 4,88 (1H, d, J = 2 Hz, H-2) ; 6,70 (1H, s large, H-3) ; 3,80 et 3,79 (6H, 2s, $ArOC\underline{H}_3$ et CO_2CH_3).

*Acide 2,3-trans-3-(3,4-dihydroxyphényl)-4-(4-hydroxybenzylidène) tétrahydrofuran-5-one-2-carboxylique (±)-**1** (acide mégacérotonique)*

Le mode opératoire s'inspire de celui de Bhatt et coll.[6]

1) *Déprotection de la lactone ester **15*** Dans un bicol de 25 mL équipé d'un réfrigérant surmonté d'une entrée de gaz et d'un septum, on introduit la lactone **15** (100 mg; 0,26 mmol) dans le 1,2-dichloréthane (5 mL). A cette solution, on ajoute le complexe BBr_3 / Me_2S en solution 1M dans le dichlorométhane (4,16 mL ; 4,16 mmol ; 16 équ.). Après 120 h de reflux, le mélange réactionnel est traité avec de l'eau (5 mL), agité durant 30 min et dilué à l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est séparée, la phase aqueuse est réextraite à l'acétate d'éthyle (2 fois 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées et extraites avec NaOH 0,1N (3 fois 20 mL). Les phases aqueuses réunies sont lavées à l'acétate d'éthyle (10 mL) puis acidifiées avec une solution d' HCl 3N. On extrait à nouveau à l'acétate d'éthyle (3 fois 20 mL). Ces phases organiques sont réunies, lavées à l'eau (20 mL), séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR. Le produit brut est constitué de l'acide mégacérotonique (±)-**1** (69 mg ; 0,2 mmol ; 77%) légèrement contaminé par l'ester méthylique correspondant.

2) *Déprotection de la lactone acide **18***. On place l'acide **18** (100 mg ; 0,27 mmol) dans du 1,2-dichloréthane. Après 70 h de reflux en présence du complexe BBr_3/Me_2S (3,26 mL; 3,26 mmol ; 12 équ.), on obtient un produit brut (60 mg) contenant environ 50% (en mol) d'acide (±)-**1**, d'après la RMN ^1H. IR (film) : 3500-3200 (CO_2H et OH), 1735 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H (D_2O) δ : 7,66 (1H, d, $J_{7'-3}$ = 2 Hz, H-7') ; 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-2',6') ; 6,87 (1H, d, J = 2,2 Hz, H-2") ; 6,80 (1H, d, J = 8,3 Hz, H-5") ; 6,72 (2H,d J = 8,8 Hz, H-3',5') ; 6,66 (1H, dd, J = 8,3 Hz et J = 2,2 Hz, H-6") ; 4,83 (d, J = 3,1 Hz, H_2 masqué par H_2O) ; 4,63 (1H, t, J = 2,5 Hz, H-3). RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) δ : 172,4 (C-5) ; 171,5 (CO_2H) ; 160,6 (C-4') ; 146,6 (C-3") ; 145,7 (C-4") ; 139,9 (C-4) ; 134,1 (C-2',6') ; 132,7 (C-1') ; 126,2 (C-1") ; 122,5 (C-6") ; 119,3 (C-7') ; 116,8 (C-5") ; 116,7 (C-3',5') ; 114,7 (C-2") ; 82,0 (C-2) ; 48,8 (C-3).

2,3-Trans-3-(3,4-diméthoxyphényl)-4-(4-méthoxybenzylidène)tétrahydrofuran-5-one-2-carboxylate de méthyle 3

1) *Préparation du diazométhane.*[10] Dans un ballon de distillation est placé de l'hydroxyde de potassium (3,45 g ; 62 mmol) dissous dans de l'éthanol à 95% (15 mL) et de l'eau (4,5 mL). Le ballon est chauffé par un bain d'huile aux environs de 65°C, et la solution de *p*-tolylsulfonylméthylnitrosamide (ou "diazald") (12,9 g ; 60 mmol) dans l'éther (90 mL) est additionné par l'ampoule régulièrement en 45 min. Dès que toute la solution est ajoutée, de l'éther (environ 30 mL) est additionné à nouveau jusqu'à ce que le distillat soit incolore. Le distillat contient ainsi le CH_2N_2 (1,56 g ; 37 mmol), le titre étant déterminé par dosage à la soude de l'excès d'acide benzoïque ajouté à une quantité connue de distillat.

2) *Méthylation du catéchol **20**.* Dans un ballon de 25 mL, on place le catéchol **20** (130 mg; 0,35 mmol) dans du MeOH (1 mL) à 0°C. On additionne du CH_2N_2 en solution dans l'éther (8 mL ; 2,29 mmol ; 6,5 équ.). Après 3 h d'agitation à 0°C, on constate en CCM que tout le catéchol **20** s'est transformé. On additionne alors de l'acide acétique (0,13 mL; 2,3 mmol) pour détruire l'excès de CH_2N_2. Le mélange est concentré sous PR, ce qui fournit le composé tétraméthylé **3** (119 mg ; 0,3 mmol ; 85%), lequel est purifié par recristallisation, F = 175-176,3°C (CH_2Cl_2/éther). SM. Calc. pour $C_{22}H_{22}O_7$: 398,13654. Tr. : 398,1358. m/z (int. rel.) : 398 (27) M^+ ; 339 (17) ; 338 (13) ; 321 (100) ; 281 (44,5) ; 267 (20,5). IR (film): 1760 (C=O) cm^{-1}. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 7,83 (1H, d, $J_{7'-3}$ = 2 Hz, H-7') ; 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-2',6') ; 6,84 (2H, m, H-5" et H-6") ; 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-3',5'), 6,78 (1H, d, J = 1,7 Hz, H-2") ; 4,87 (1H, d, J_{2-3} = 2,4 Hz, H-2) ; 4,58 (1H, t, J = 2,1 Hz, H-3); 3,87 (3H, s, OCH_3) ; 3,85 (3H, s, OCH_3) ; 3,84 (3H, s, 4'-OCH_3) ; 3,80 (3H, s, CO_2CH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 171,7 (C_5) ; 170,2 ($\underline{C}O_2Me$) ; 161,5 (C-4') ; 149,7 (C-3") ; 148,7 (C-4") ; 140,6 (C-4) ; 132,9 (C-2',6') ; 131,6 (C-1') ; 125,9 (C-1") ; 120,7 (C-6") ; 119,2 (C-7') ; 114,4 (C-3',5') ; 111,7 (C-5") ; 109,7 (C-2") ; 81,3 (C-2) ; 56,0, 55,9 et 55,4 ($ArO\underline{C}H_3$) ; 53,0 ($CO_2\underline{C}H_3$) ; 48,1 (C-3).

3) *Méthylation de l'acide mégacérotonique (±)-**1**.* On place l'acide (±)-**1** (55 mg ; 0,161 mmol) (légèrement contaminé par son ester méthylique et par des traces de produits de dégradation) dans du MeOH (1 mL) à 0°C. On additionne le CH_2N_2 en solution dans l'éther (8,25 mL ; 2,36 mmol; 15 équ.). Après 3 h à 0°C, le CH_2N_2 est détruit par de l'acide acétique (0,135 mL ; 2,36 mmol). On obtient un mélange brut (63 mg) contenant environ 50% (en mol) de composé tétraméthylé (±)-**3** et des produits de dégradation (d'après la RMN ^1H).

Références

1. Takeda, R. ; Hasegawa, J. ; Shinozaki, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4159-62.
2. Takeda, R. ; Hasegawa, J. ; Shinozaki, M. *Proc. Phytochem. Soc. Eur.*, **1990**, *29* (Bryophytes), 201-7.
3. Smith, W.T. ; Shelton, R.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2731-2.
4. Vedejs, E. ; Larsen, S. *Org. Synth.*, **1985**, *64*, 127-33.
5. a) Brown, C.A. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3913-8 ; b) Macdonald, T.L. ; Natalie, Jr, K.J. ; Prasad, G. ; Sawyer, J.S. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1124-6 ; c) Soderquist, J.A. ; Rivera, I. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3195-6 ; d) Hubbard, J.L. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3197-200.
6. Bhatt, M.V. ; Kulkarni, S.U. *Synthesis*, **1983**, 258-9.
7. Kosmol, H. ; Kieslich, K. ; Gibian, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1968**, *711*, 38-41.
8. Belletire, J.L. ; Fry, D. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4724-9.
9. Vedejs, E. ; Engler, D.A. ; Telschow, J.E. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 188-96.
10. De Boer, Th. J. ; Backer, H.J. *Org.Synth.*, John Wiley Ed., **1963**, Coll. Vol. IV, 250-3.

(*Received in Belgium* 16 *May* 1995; *accepted* 27 *September* 1995)