Recherches sur la Synthèse d' α -Sorigenin

II.¹⁾ Synthèse de la Lactone d'Acide Hydroxyméthyl-3 Triméthoxy-4,5,7 Naphtoiue-2 (un Isomère de Diméthyl α -Sorigenin)

par Masanao MATSUI, Yôichi NAKATANI, Yasuki MORI
et Zirô NIKUNI*

Département de Chimie Agricole, Faculté d'Agriculture, l'Université de Tokyo, Tokyo

Received May 15, 1963

The synthesis of 3-hydroxymethyl-4,5,7-trimethoxy-2-naphthoic acid lactone (II) is described.

L' α -sorigenin est une aglycone d' α -sorinin, que Z. Nikuni²⁾ a isolé de l'écorce de *Rhamnus japonica* Maxim en 1938. Première-ment pour la structure d' α -sorigenin la formule chimique (I) avait été proposée par Z. Nikuni³⁾, mais R. G. Haber, Z. Nikuni et collaborateurs⁴⁾ ont révisé (I) en (III), celle-ci a été confirmée indépendamment par M. Matsui et coll.¹⁾, Z. Horii et coll.⁵⁾ au moyen de la synthèse directe de diméthyl α -sorigenin.

FIG. 1. Structures des α -Sorigenin et son Isomère.

En poursuivant l'étude sur la structure d' α -sorigenin, il était nécessaire de préparer un composé (II), dont la structure avait été

prise pour celle de diméthyl α -sorigenin³⁾. Récemment Z. Horii et coll.⁶⁾ ont synthétisé la lactone (II) à partir de l'ester oxo-4 diméthoxy-5,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtoiue d'éthyle. Après transformation de cet ester par le formate d'éthyle en l'ester hydroxyméthylène-3 oxo-4 diméthoxy-5,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtoiue d'éthyle, hydrogénation catalytique, bromuration, puis débromhydratation par le chlorure de lithium et méthylation par le diazométhane, ils ont accédé à la lactone d'acide hydroxyméthyl-3 triméthoxy-4,5,7 naphtoiue-2 (II).

Nous avons aussi réussi à préparer le composé (II) par la voie décrite ci-dessous.

La condensation du formol sur l'acide oxo-4 diméthoxy-5,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtoiue-2 (V)^{1,6,7)} en présence d'alkali a été essayée aussi par Z. Horii et coll.⁶⁾ Quand le grand excès du formol a été employé, ils ont obtenu la lactone méthylolée VIII, mais l'acide V a été recouvré dans un cas de 1 mol du formol.

Par contre, nous avons abouti au résultat différent. (1) La condensation du formol

* The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University, Sakai, Osaka.

1) I. The Synthesis of Dimethyl α -Sorigenin, M. Matsui, Y. Nakatani, Y. Mori et Z. Nikuni, *J. Agr. Biol. Chem. Japan*, **27**, 40 (1963).

2) Z. Nikuni, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, **14**, 352 (1938).

3) Z. Nikuni, *ibid.*, **18**, 469 (1942).

4) R.G. Haber, Z. Nikuni, H. Schmid et K. Yagi, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 1654 (1956).

5) Z. Horii, T. Katagi et Y. Tamura, *Chem. and Pharm. Bull.*, **11**, 312, 317 (1963).

6) Z. Horii, T. Katagi et Y. Tamura, *Chem. and Pharm. Bull.*, **11**, 309 (1963).

7) K. Yagi, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, **29**, 198 (1955).

FIG. 2. Synthèse de la Lactone d'Acide Hydroxyméthyl-3 Triméthoxy-4,5,7 Naphtoi-2 (II).

(1.5 mol) sur l'acide (V, 1.0 mol) conduit à un mélange d'un acide VI ($F=165^\circ$, 27%), une lactone VII ($F=200^\circ$, 5%) et une lactone méthylolée VIII ($F=166^\circ$, 46%), que l'on parvient à séparer par chromatographie sur l'acide silicique. (2) Si on effectue cette réaction par 1.1 mol du formol, on peut obtenir un mélange de l'acide VI (69%) et la lactone méthylolée VIII (14%).

La lactonisation de l'acide VI par l'acide sulfurique dilué fournit la lactone (VII), qui est également donnée par déshydroxyméthylation de la lactone méthylolée VIII avec le même réactif.

La déshydrogenation de la lactone (VII) par le palladium déposé sur noir à 20% dans le diphényle fournit un naphthol (IX, $F=215^\circ$), que l'on peut obtenir également par aromatisation de la lactone méthylolée VIII en présence de noir de palladium.

Finalement, la méthylation du naphthol (IX) avec l'iodure de méthyle en présence du carbonate de potassium anhydre conduit à la lactone (II) désirée, $F=204^\circ$, sous forme

des aiguilles. Son spectre IR (CHCl_3) présente une bande à 1757 cm^{-1} (la γ -lactone) et des bandes à 1626, 1613, 1588, 1505 cm^{-1} (le naphthalène). Les valeurs analytiques s'accordent avec la formule $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$.

Le résultat ici décrit donne à nouveau un support sur la structure III pour l' α -sorigenin.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion n'ont pas été corrigés.

1) **Acide Hydroxyméthyl-3 Oxo-4 Diméthoxy-5,7 Tétrahydro-1,2,3,4 Naphtoi-2 (VI), Lactone d'Acide Hydroxyméthyl-3 Oxo-4 Diméthoxy-5,7 Tétrahydro-1,2,3,4 Naphtoi-2 (VII) et Lactone d'Acide bis-(Hydroxyméthyl)-3,3 Oxo-4 Diméthoxy-5,7 Tétrahydro-1,2,3,4 Naphtoi-2 (VIII).**

(A) On dissout 2.0 g (0.008 mol) du composé V dans 25 cm^3 de lessive de soude (1.0 g), ajoute lentement 1.0 g (0.012 mol) de formaldéhyde à 37% à 3° sous bonne agitation. Après 6 h d'agitation à température ordinaire, on laisse reposer pendant la nuit, acidifie par l'acide chlorhydrique dilué, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et sèche. Le produit est trituré dans le méthanol et le précipité solide est filtré. On obtient par cristallisation d'éthanol à 95% 0.2 g (9%) de dérivé méthylolé VI, $F=165^\circ$. IR (Nujol): OH à 3460 , CO_2H à 1720 , CO à 1670 cm^{-1} .

Analyse $C_{14}H_{16}O_6$: Calc. % C, 60.0; H, 5.8, Tr. C, 59.6; H, 6.1.

Le méthanol dans le filtrat est chassé, l'huile ainsi obtenue est dissoute dans l'acétate d'éthyle et chromatographiée sur silicagel (15 g). (1) Benzène-méthanol (100:1): 0.1 g de la lactone VII ($F=200^\circ$, 5%). IR (Nujol): CO de lactone à 1760 et cétone à 1670 cm^{-1} . Analyse $C_{14}H_{14}O_5$: Calc. % C, 64.1; H, 5.4, Tr. C, 64.3; H, 5.6. (2) Acétate d'éthyle: 1.15 g de la lactone méthylolée VIII ($F=166^\circ$, 46%). IR (Nujol): OH à 3490, CO de lactone à 1765 et cétone à 1645 cm^{-1} . Analyse $C_{15}H_{16}O_6$: Calc. % C, 61.6; H, 5.5, Tr. C, 61.6; H, 5.7. (3) Méthanol: 0.4 g de l'acide VI ($F=165^\circ$, 18%), identique au produit décrit ci-dessus.

(B) La condensation de 0.7 g (0.0086 mol) de formaldéhyde à 37% sur l'acide V (2.0 g, 0.008 mol) est opérée selon la même méthode que (A). L'acide méthylolé VI (1.2 g, 54%) cristallise par trituration dans l'acétate d'éthyle. Après filtration des cristaux, la solution filtrée est adsorbée sur 15 g de silicagel et chromatographiée. (1) Acétate d'éthyle: 0.35 g (14%) de VIII ($F=166^\circ$). (2) Méthanol: 0.35 g (15%) de VI ($F=165^\circ$).

2) Lactone d'Acide Hydroxyméthyl-3 Oxo-4 Diméthoxy-5,7 Tétrahydro-1,2,3,4 Naphtoiue-2 (VII).

(A) On met en suspension 0.11 g d'acide méthylolé VI dans 100 cm^3 d'éthanol aqueux contenant 1 cm^3 d'acide sulfurique concentré, chauffe pendant 6 heures au bain-marie. Après addition de l'eau et évaporation d'éthanol, on extrait à chloroforme, lave à bicarbonate de soude, puis à l'eau, sèche et concentre à sec. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol à 95%. Rdt = 0.1 g (85%) de VII, $F=200^\circ$. Le point de fusion du mélange avec un échantillon authentique se situe à 200° .

(B) La transformation de VIII en VII est effectuée par les mêmes opérations que pour la lactonisation de VI en VII. A partir de 0.15 g de VIII, on obtient 0.07 g (52%) de VI, $F=165^\circ\text{C}$. VIII (0.05 g, 33%) est recouvré.

3) Lactone d'Acide Hydroxyméthyl-3 Hydroxy-4 Diméthoxy-5,7 Naphtoiue-2 (IX).

(A) On déshydrogène 0.03 g de lactone VII en présence de 0.1 g de noir à 20% de palladium dans 3 g de diphényle. Le mélange est porté en 3 heures à 250° , puis après refroidissement à 30° , ajoute 20 cm^3 de benzène, filtre le catalyseur et lave au même solvant. On distille le benzène, ensuite le diphényle à la vapeur d'eau. Les traitements usuels suivis de chromatographie sur silicagel conduisent (benzène) 0.01 g (31%) de naphтол IX, $F=215^\circ$. IR (Nujol): OH à 3360, CO de lactone à 1760 cm^{-1} . Analyse $C_{14}H_{12}O_5$: Calc. % C, 64.6; H, 4.7, Tr. C, 64.8; H, 6.4. On obtient ensuite (acétate d'éthyle) 0.01 g d'un acide ($F=241^\circ$) dont la méthylation par le diazométhane conduit à l'ester méthyl-3 hydroxy-4 diméthoxy-5,7 naphtoiue-2 de méthyle, $F=123^\circ$. On aussi sépare quelquefois un naphтол (peut-être le méthyl-2 diméthoxy-6,8 naphтол-1, $F=210^\circ$).

(B) L'aromatisation de la lactone méthylolée VIII par le palladium sur noir à 20% est conduite comme dans le cas de (A). Le naphтол IX est ainsi obtenu avec un rendement de 19% (0.04 g, $F=215^\circ$), en outre, le méthyl-2 diméthoxy-6,8 naphтол-1 (0.02 g) et l'acide méthyl-3 hydroxy-4 diméthoxy-5,7 naphtoiue-2 (0.08 g).

4) Lactone d'Acide Hydroxyméthyl-3 Triméthoxy-4, 5,7 Naphtoiue-2 (II).

La méthylation de 15 mg de naphтол IX dans 6 cm^3 d'acétone et 3 cm^3 d'iodure de méthyle en présence de 0.3 g de carbonate de potassium anhydre. On chauffe le mélange pendant 50 heures au reflux. Après filtration des sels minéraux, distillation à sec et cristallisation dans le chloroforme, on obtient 15 mg (95%) de produit sous forme des aiguilles, $F=204^\circ$. IR (CHCl_3): lactone à 1757, naphталène à 1626, 1613, 1588, 1505 cm^{-1} . Analyse $C_{15}H_{14}O_6$: Calc. % C, 65.7; H, 5.2, Tr. C, 65.8; H, 6.1. Dans un cas on obtient autre forme, $F=191^\circ$. La comparaison des spectres IR (Chloroforme) prouve l'identité des deux formes.