

SYNTHÈSE TOTALE DE LA (d,1) α -CONIDENDRINE

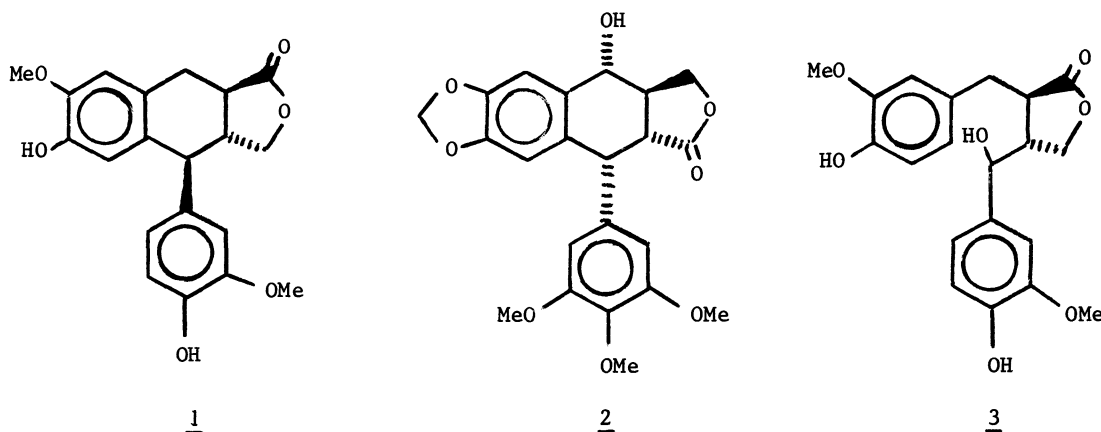
Yahia NABI, Robert DHAL et Eric BROWN *

Laboratoire de Synthèse Organique, E.R.A. n° 394, Faculté des Sciences,
Route de Laval, B.P. 535, 72017 Le Mans France

Michael addition of the carbanion of the dithian 7 (derived from O-benzyl vanillin) on butenolide, afforded the saturated lactone 8. Alkylation of the latter with the benzylic bromide 6, followed by regeneration of the carbonyl group gave the α,β -disubstituted lactone 10. Reduction of the ketonic carbonyl group of compound 10 using NaBH_4 , followed by treatment with $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ and catalytic hydrogenolysis afforded (d,1) α -conidendrin 1.

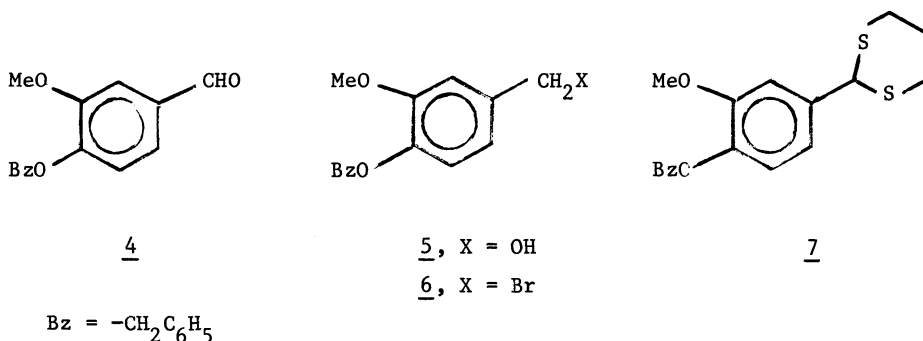
L' α -conidendrine 1, extraite de l'épicéa, a été décrite pour la première fois en 1892 par LINDSEY et TOLLENS.¹⁾ Sa structure plane a été établie en 1934²⁾ et sa stéréochimie en 1955³⁾. L' α -conidendrine 1, qui se caractérise par une jonction lactone trans et un substituant aryle pseudo-équatorial, est l'un des rares représentants naturels actuellement connus de la classe des lignanes aryltétralines lactoniques, dans lesquels le cycle lactonique est "inversé" par rapport à la podophyllotoxine 2, par exemple. Signalons que la β -conidendrine ne diffère du composé α que par une jonction lactone cis.

Nous décrivons ci-après une synthèse totale de l' α -conidendrine 1, qui ne semble pas avoir été synthétisée avant nous, si l'on excepte toutefois sa préparation en une seule étape par cyclisation acidocatalysée d'un autre lignane, l'hydroxymatairésinol 3.⁴⁾



L'O-benzylvanilline 4, $f = 63-65^\circ\text{C}$, a été obtenue quantitativement par benzylation de la vanilline selon la méthode classique ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{NaI}$, dans EtOH 95% au reflux).

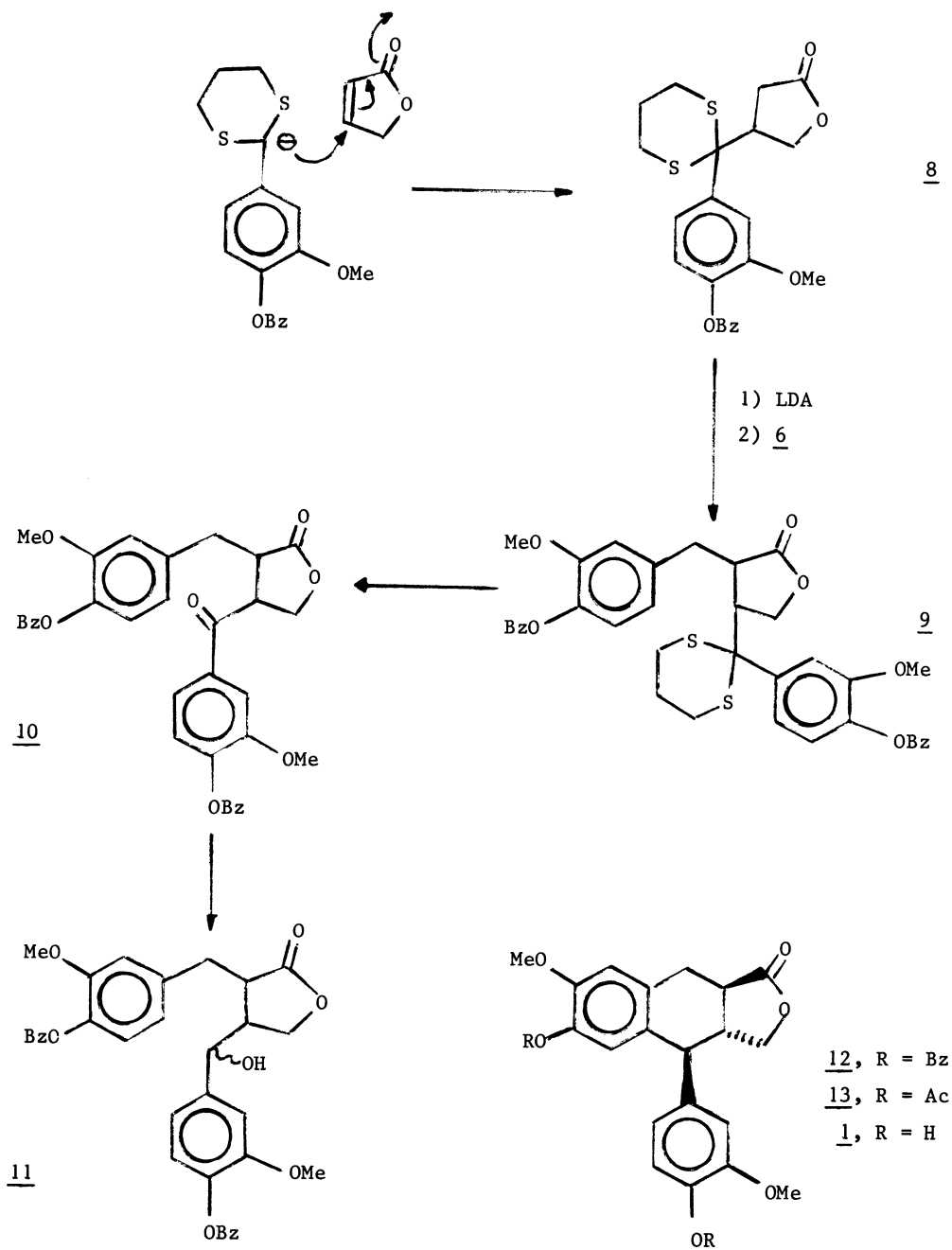
Par réduction au moyen de borohydrure de sodium dans MeOH à 0 °C, l'aldéhyde 4 fournit l'alcool benzylique 5, F = 66,5 - 68,5 °C⁵) avec un rendement de 62%, lequel conduit ensuite au bromure benzylique 6, F = 70 - 72 °C⁵) (Rdt = 95%) par traitement à l'aide de tribromure de phosphore dans l'éther éthylique à -5 °C.

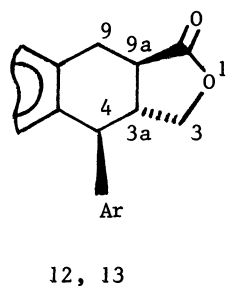


D'autre part, le dithioacétal 7, F = 115 - 117 °C⁶) (obtenu quantitativement par action du propanedithiol sur l'aldéhyde 4 en présence de BF₃-Et₂O dans CHCl₃ à 0 °C), est traité par *n*-BuLi dans le tétrahydrofurane à -80 °C, puis par le buténolide⁷) dans le même solvant pendant 1 h 40 min. Après hydrolyse par une solution saturée de NH₄Cl, on isole le composé d'addition 8, F = 122 - 124,5 °C (Et₂O/CHCl₃) avec un Rdt = 72%. Le composé 8 a été caractérisé par l'analyse élémentaire (C,H,O,S) et instrumentale (IR, RMN du ¹H et du ¹³C).

La lactone 8 est traitée par le diisopropylamide de lithium dans le tétrahydrofurane à -80 °C, puis par le bromure benzylique 6 dans le mélange HMPT/THF à -80 °C pendant 1 h 30 min. Après neutralisation par une solution saturée de NH₄Cl, on obtient la lactone trans disubstituée 9, F = 148,5 - 150,5 °C (Et₂O/CHCl₃) avec un Rdt = 91%. Signalons que nous ne sommes pas parvenus à obtenir de façon satisfaisante le composé 9 en une seule étape à partir du buténolide, c'est-à-dire en traitant immédiatement par le bromure 6 l'anion résultant de l'addition de MICHAEL sur le buténolide du carbanion du dithioacétal 7. Le composé 9 a été caractérisé par l'analyse élémentaire (C,H,O,S) et instrumentale (IR et RMN du ¹H et du ¹³C).

La transformation du groupement dithioacétal de 9 en fonction carbonyle est réalisée selon la littérature⁸) au moyen de BF₃-Et₂O/HgO dans le tétrahydrofurane à 15% d'eau pendant une nuit à température ambiante. La cétone 10, F = 157 - 160,5 °C (Et₂O/CHCl₃), ainsi obtenue avec un rendement de 86%, a été caractérisée par l'analyse élémentaire (C,H,O) et instrumentale (IR, RMN du ¹H et du ¹³C, SM). M calc. 552,2148; M tr. 552, 2132. Réduite par le borohydrure de sodium dans le MeOH pendant 3 h à 0 °C, la cétone 10 fournit le mélange amorphe des deux alcools épimères 11 (Rdt = 76,5%), lequel est soumis directement à l'action de CF₃COOH dans CH₂Cl₂ pendant une nuit à température ambiante, ce qui fournit la (d,1)-0-dibenzyl α -conidendrine 12, F = 147 - 149 °C (Et₂O/CHCl₃) avec un rendement de 95%. Le composé 12 a été caractérisé par l'analyse instrumentale (SM, IR, RMN du ¹H et du ¹³C). M calc. 536,2199; M tr. 536,2177. Le tableau suivant montre que le spectre de RMN du ¹³C de la partie aliphatique de 12 est en accord avec le spectre correspondant du diacétate 13 de l' α -conidendrine naturelle.⁹)





C (n°)	δ (ppm)	
	<u>12</u>	<u>13</u>
1	176,8	176,4
3	71,6	71,5
3a (ou 9a)	47,0	47,3
4	49,65	49,7
9	29,1	29,6
9a (ou 3a)	41,5	41,5

L'hydrogénolyse des deux groupements éthers benzyliques de 12 est réalisée au moyen d'hydrogène et de Pd-C à 5% dans l'acétate d'éthyle pendant 48 h à la température ambiante, ce qui fournit la (d,l) α -conidendrine 1, F = 256 - 260,5 °C(déc.) avec un rendement de 66%. Ce composé étant très peu soluble dans la plupart des solvants usuels, il n'a pas été possible d'en prendre des spectres de RMN satisfaisants. SM, M calc. 356,12597; M tr. 356,1256.

References

- 1) J.B. LINDSEY et B. TOLLENS, Justus Liebigs Ann. Chem., 267, 352 (1892).
- 2) H. ERDTMAN, Justus Liebigs Ann. Chem., 513, 229 (1934).
- 3) A.W. SCHRECKER et J.L. HARTWELL, J. Am. Chem. Soc., 77, 432 (1955).
- 4) K. FREUDENBERG et L. KNOF, Chem. Ber., 90, 2857 (1957).
- 5) D. ENDERS, H. EICHENAUER et R. PIETER, Chem. Ber., 112, 3703 (1979).
- 6) H. RAMUZ, Brevet allemand n° 2 460 593 (1975); Chem. Abstr., 83, 179 076t (1975).
- 7) F.E. ZIEGLER et J.A. SCHWARTZ, J. Org. Chem., 43, 985 (1978).
- 8) E. VEDEJS et P.L. FUCHS, J. Org. Chem., 36, 366 (1971).
- 9) R.C. CAMBIE, G.T.M. PANG, J.C. PARNELL, R. RODRIGO et R.J. WESTON, Aust. J. Chem., 32, 2741 (1979).

(reçu le 25 Avril 1983)