

Lignanes, 12. Preparation de la (R)-(+)-#-(Trimethoxy-3,4,5-benzyl) #-butyrolactone et Son Utilisation dans la Synthèse Totale de Lignanes Naturels

Khalid Lalami, Robert Dhal, and Eric Brown

J. Nat. Prod., **1991**, 54 (1), 119-126 • DOI:
10.1021/np50073a009 • Publication Date (Web): 01 July 2004

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on April 3, 2009

More About This Article

The permalink <http://dx.doi.org/10.1021/np50073a009> provides access to:

- Links to articles and content related to this article
- Copyright permission to reproduce figures and/or text from this article



ACS Publications
High quality. High impact.

Journal of Natural Products is published by the American Chemical Society, 1155 Sixteenth Street N.W., Washington, DC 20036

LIGNANES, 12. PREPARATION DE LA (R)-(+)- β -(TRIMETHOXY-3,4,5 BENZYL) γ -BUTYROLACTONE ET SON UTILISATION DANS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LIGNANES NATURELS¹

KHALID LALAMI, ROBERT DHAL, et ERIC BROWN*

Laboratoire de Synthèse Totale de Produits Naturels, URA 482, Faculté des Sciences,
Route de Laval, BP 535, F-72017 Le Mans, France

ABSTRACT.—Resolution of methyl α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)hemisuccinate, (*R,S*)-**2**, by means of (–)-ephedrine, followed by $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ reduction, afforded (*R*)-(+)- β -(3,4,5-trimethoxybenzyl)butanolide [**1**]. This lactone was used as a starting material for the asymmetric syntheses of eight recently discovered lignans belonging to, or deriving from, the α,β -dibutanolide series, such as cubebinone[†][**16**] and dihydroclusin [**20**].

Dans les précédents mémoires de cette série (1,2), nous avons décrit la préparation des (*R*)-(+)- et (*S*)-(–)- β -pipéronyl, β -vératryl, et β -vanillyl- γ -butyrolactones, et leur utilisation dans la synthèse totale de lignanes optiquement actifs. Dans le présent mémoire, nous décrivons la synthèse de la (*R*)-(+)- β -(triméthoxy-3,4,5 benzyl)- γ -butyrolactone [**1**], que nous avons utilisée comme produit de départ pour accéder à divers lignanes naturels.

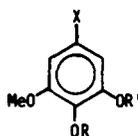
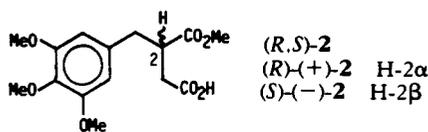
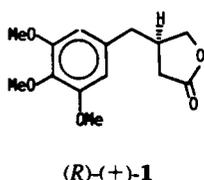
RESULTATS ET DISCUSSION

PRÉPARATION DE LA (*R*)-(+)- β -(TRIMÉTHOXY-3,4,5 BENZYL)- γ -BUTYROLACTONE [**1**].—Dédoublé au moyen de la (–)-éphédrine dans Me_2CO , l'hémiester (*R,S*)-**2** (3) conduit à l'antipode (*R*)-(+)-**2** avec un rendement de 55%. L'antipode (*S*)-(–)-**2** est obtenu de façon analogue à l'aide de (+)-éphédrine. Par réduction au moyen de $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ (1), l'hémiester (*R*)-(+)-**2** fournit la lactone (*R*)-(+)-**1** avec un rendement de 94%. Cette lactone avait déjà été synthétisée dans notre laboratoire, selon une méthode plus compliquée, en neuf étapes à partir d'acide (*S*)-glutamique (4).

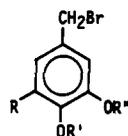
SYNTHÈSES DE LIGNANES NATURELS DÉRIVANT DE LA LACTONE (*R*)-(+)-**1**.— Dans un premier temps, nous avons dû préparer un certain nombre de bromures benzyliques substitués dans le cycle aromatique, et qui nous étaient nécessaires pour nos synthèses de lignanes. Les bromures **7**, **8**, et **11** sont connus. Le bromure **9** a été obtenu par réduction de l'aldéhyde aromatique **3** au moyen de NaBH_4 , suivie du traitement de l'alcool benzylique **4** intermédiaire par PBr_3 dans Et_2O . Réduit par NaBH_4 , l'aldéhyde **5** conduit à l'alcool **6**. Traité par PBr_3 dans Et_2O , ce dernier conduit au bromure **10** (Schéma 1).

L'énolate lithien de la lactone (*R*)-(+)-**1**, formé à basse température au moyen de l'hexaméthyl disilylamidure de lithium (LHDS) dans l'hexane, a été alkylé par le bromure de vératryle **7** en solution dans le THF, ce qui a fourni exclusivement le produit de monoalkylation trans disubstitué, c'est-à-dire correspondant à la structure la plus stable. Le (2*R*,3*R*)-(–)-dibenzylbutanolide **12** est obtenu sous forme optiquement pure avec un rendement de 82% après recristallisation. Ses caractéristiques spectrales sont identiques à celles décrites pour le lignane d'origine naturelle (5). Le lignane **12** synthétique présente un $f = 117\text{--}119^\circ$ et un $[\alpha]_D - 34^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3); la littérature indique un $f = 120\text{--}121^\circ$ et un $[\alpha]_D - 17,8^\circ$ ($c = 0,51$, CHCl_3) (5).

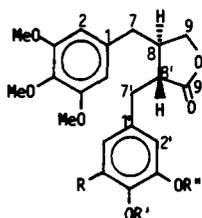
¹Note préliminaire: K. Lalami, R. Dhal, et E. Brown, *Heterocycles*, **27**, 1131 (1988). Pour Partie 11, voir Daugan et Brown (2).



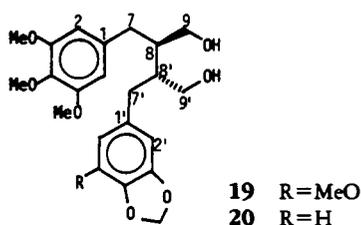
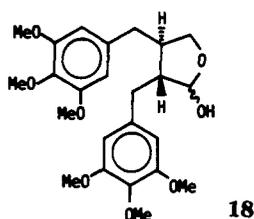
- 3 X=CHO, R=R'=Me
4 X=CH₂OH, R=R'=Me
5 X=CHO, R+R'=CH₂
6 X=CH₂OH, R+R'=CH₂

Bn=PhCH₂

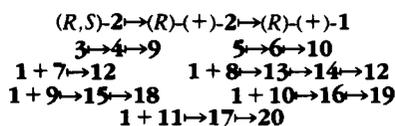
- 7 R=H, R'=R''=Me
8 R=H, R'=Bn, R''=Me
9 R=MeO, R'=R''=Me
10 R=MeO, R'+R''=CH₂
11 R=H, R'+R''=CH₂



- 12 R=H, R'=R''=Me
13 R=H, R'=Bn, R''=Me
14 R=R'=H, R''=Me
15 R=MeO, R'=R''=Me
16 R=MeO, R'+R''=CH₂
17 R=H, R'+R''=CH₂



Séquences réactionnelles:



SCHEMA 1

L'alkylation de l'énolate lithien de la lactone (R)-(+)-1, formé au moyen de LHDS à basse température, avec le bromure d'*o*-benzylvanillyle **8** dans le THF, fournit le composé d'alkylation **13**, sous forme d'un solide blanc amorphe, et avec un rendement de 88% après chromatographie. L'hydrogénolyse catalytique du groupement protecteur de **13** fournit le lignane **14** sous forme d'un composé amorphe et avec un rendement de 89% après chromatographie. Ses caractéristiques spectrales sont celles publiées pour le lignane d'origine naturelle (6). Le lignane synthétique **14** présente un $[\alpha]_D -33^\circ$ ($c=0,5$, EtOH) alors que le produit naturel présente un $[\alpha]_D -25,1^\circ$ ($c=0,55$, EtOH) (6).

Le dibenzylbutanolide **12** a été isolé par Takaoka *et al.* en 1977 (5). En 1981, Nishibe *et al.* (6) ont réalisé l'hémisynthèse du composé **12** par méthylation du lignane phénolique **14** au moyen de CH₂N₂ dans le MeOH. En ce qui nous concerne, nous avons obtenu le (-)-dibenzylbutanolide **12**, avec un rendement de 97% par méthyla-

tion du lignane phénolique **14** synthétique avec le CH_2N_2 dans le MeOH. Le composé ainsi obtenu présente les mêmes caractéristiques physiques et spectrales que le lignane **12** que nous avons préparé ci-dessus par alkylation de la lactone (*R*)-(+)-**1** au moyen du bromure de vératryle **7**. En particulier, il présente un $[\alpha]_D -34^\circ$ (CHCl_3) et un $f = 117-119^\circ$. Par contre Nishibe *et al.* (6) ont observé pour le composé **12** hémisynthétique un $[\alpha]_D -16^\circ$ ($c = 0,8$, CHCl_3) plus faible que celui de Takaoka *et al.* et un $f = 122-123^\circ$ plus élevé.

Pour expliquer les différences observées entre les rotations spécifiques et les points de fusion du lignane **12**, selon qu'il est d'origine synthétique ou naturelle, nous pensons que ce composé existe à l'état naturel sous les deux formes énantiomères, simultanément présentes ou non dans le même organe végétal. Ces deux formes énantiomères se trouveraient rassemblées en proportions variables au cours du processus d'extraction et de purification.

L'alkylation de la lactone (*R*)-(+)-**1** par le bromure benzylique **9**, en utilisant le LHDS comme agent alcalin, fournit la cordigérine [**15**] sous forme d'un composé amorphe et avec un rendement de l'ordre de 85% après chromatographie. La cordigérine [**15**] ainsi obtenue présente une rotation spécifique $[\alpha]_D -36^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3), et des propriétés spectrales identiques à celles décrites par Richomme et Bruneton (7) pour le composé naturel extrait de *Hernandia cordigera*.

La (-)-cubébinine [**18**] est un hémiacétal cyclique qui appartient à la série des lignanes furanniques. Nous l'avons préparée par réduction de la (-)-cordigérine [**15**] au moyen d'un excès d'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL) dans le toluène à -80° . La (-)-cubébinine [**18**] est ainsi obtenue avec un rendement de 75%, et sous forme d'une huile visqueuse homogène en ccm. Ce composé présente un $[\alpha]_D -23^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) [litt. (8) $[\alpha]_D -23,3^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl_3)].

L'énolate lithien de la lactone (*R*)-(+)-**1** (formé au moyen de LHDS à basse température) a été traité par le bromure benzylique **10** en solution dans le THF, ce qui a fourni la cubébinone [**16**] sous forme d'un solide amorphe avec un rendement de 81% après chromatographie. La cubébinone [**16**], décrite dans la littérature (9) comme étant une huile visqueuse, est lentement cristallisable dans EtOH (7 jours), $f = 108-110^\circ$ et $[\alpha]_D -37^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) [litt. (9) $[\alpha]_D -36,1^\circ$ ($c = 0,083$, CHCl_3)].

La (-)-tétrahydrocubébinone [**19**], produit naturel de configuration (2*R*,3*R*), appartient à la série des diaryl-1,4 butanes. Nous avons réalisé la synthèse du composé **19** avec un rendement de 90%, par réduction de la cubébinone [**16**] au moyen de LiAlH_4 dans le THF. Le composé **19** ainsi obtenu à l'état cristallin, présente une rotation spécifique $[\alpha]_D -31^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), en assez bon accord avec la littérature (10) qui indique un $[\alpha]_D -28^\circ$ (MeOH). Par contre nous avons observé pour ce composé un point de fusion $f = 150-154^\circ$, de près de 100° supérieur à celui indiqué dans la littérature [$f = 58-60^\circ$ (10)]. Le composé **19** d'origine synthétique présentait des constantes spectrales (ir et $\text{rmn-}^1\text{H}$) identiques à celles décrites dans la littérature pour le produit naturel (10).

Nous avons préparé la (-)-isoyatéine [**17**] par alkylation à basse température de l'énolate lithien de la lactone (*R*)-(+)-**1** au moyen du bromure de pipéronyle [**11**]. La (-)-isoyatéine [**17**], ainsi obtenue avec un rendement de 80% après chromatographie, se présente sous la forme d'un solide amorphe lentement cristallisable dans EtOH (6 jours). Ses caractéristiques spectrales sont identiques à celles décrites pour le produit naturel. Le lignane **17** synthétique a un $f = 113-116^\circ$ et un $[\alpha]_D -33^\circ$ ($c = 2,3$, CHCl_3); la littérature (9) précise que le produit naturel **17** est un solide amorphe avec un $[\alpha]_D -49,6^\circ$ ($c = 0,035$, CHCl_3).

La dihydroclusine **20** a été isolée en 1984 à la fois par Prabhu et Mulchandani (8) qui lui ont attribué un $f = 97-98^\circ$ et un $[\alpha]_D -27,13^\circ$ ($c = 0,24$, CHCl_3), et par Koul

et al. (10) qui indiquent un $f = 68-70^\circ$ et un $[\alpha]_D - 48^\circ$ (MeOH). En 1979, c'est-à-dire cinq ans auparavant, Tomioka et Koga (11) ont préparé le composé **20** sous forme optiquement active et lui a attribué les caractéristiques suivantes: $f = 95-96^\circ$ et $[\alpha]_D - 29,9^\circ$ (CHCl₃). En ce qui nous concerne, nous avons obtenu la (-)-dihydroclusine [**20**] avec un rendement de 85%, par réduction de la (-)-isoyatéine [**17**] au moyen de LiAlH₄ dans le THF. Nous avons isolé le dibenzylbutanediol **20** sous forme de fines aiguilles répondant aux caractéristiques physiques suivantes: $f = 95-97^\circ$ et $[\alpha]_D - 29^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). Si ces valeurs sont en accord avec celles de Tomioka et Koga (11) et Prabhu et Mulchandani (8), par contre elles ne correspondent pas à celles publiées par Koul *et al.* (10).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian EM 390 pour le proton. Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Nicolet 5DX. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un micropolarimètre Jobin-Yvon. Abréviations utilisées: dm, distillation moléculaire; pr, pression réduite; ccm, chromatographie sur couche mince; HMDS, hexaméthylidisilamine.

En l'absence d'autres précisions, les tricolors utilisés sont munis d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'un septum (pour l'introduction des réactifs au moyen de seringues).

Les réactions d'hydrogénation catalytique sont conduites dans un appareil de Parr, préalablement purgé au moyen d'hydrogène.

L'abréviation "ccm", placée entre parenthèses après un temps de réaction, signifie que la disparition complète du produit de départ a été mise en évidence par cette technique.

(R)-(+)- α -(TRIMÉTHOXY-3,4,5 BENZYL) HÉMISUCCINATE DE MÉTHYLE, (R)-(+)-**2**, ET ÉNANTIOMÈRE (S)-(-)-**2**.—Dans une fiole conique de 500 ml, on dissout de l' α -(triméthoxy-3,4,5 benzyl) hémisuccinate de méthyle racémique, (R,S)-**2**, (3) (50 g, 0,16 mol) dans Me₂CO (150 ml), puis on ajoute à chaud et sous agitation une solution de (-)-éphédrine (26,45 g, 0,16 mol) dans Me₂CO (100 ml). La solution ainsi obtenue est abandonnée à ra sous azote pendant 18 h. On filtre le sel cristallin blanc (40 g), $[\alpha]_D - 6,5^\circ$ ($c = 1$, MeOH) et les eaux-mères sont mises de côté. Ce sel est dissous dans Me₂CO (200 ml). Après 18 h à température ambiante, on obtient un sel purifié (21 g, 55%, sous forme de fines aiguilles), $[\alpha]_D - 2^\circ$ ($c = 1$, MeOH) qui est considéré comme pur, car son $[\alpha]_D$ n'évolue plus par recristallisation ultérieure. A une suspension de sel pur (21 g) dans l'eau (100 ml), on ajoute sous agitation une solution de HCl 2 N (40 ml, 1,7 équ.) L'émulsion obtenue est alors extraite avec CH₂Cl₂ (4 \times 60 ml), et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées (MgSO₄), puis évaporées sous pr. L'huile incolore résiduelle est reprise par Et₂O, ce qui fournit des cristaux d'hémister (R)-(+)-**2** (13,7 g, 98%), et dont les caractéristiques $f 95-97^\circ$ (EtOH) et $[\alpha]_D + 21^\circ$ ($c = 1$, MeOH) restent inchangées après recristallisation. Calculé (C₁₅H₂₀O₇): C, 57,68; H, 6,47; O, 35,86; trouvé: C, 57,76; H, 6,45; O, 35,38%. Les spectres ir (Nujol) et rmn-¹H (CDCl₃) de l'hémister (R)-(+)-**2** sont identiques à ceux du composé racémique (3).

Les eaux-mères provenant de la résolution précédente sont rassemblées et concentrées sous pr, puis sont acidifiées comme précédemment, ce qui fournit l'hémister enrichi en la forme lévogyre (35 g, 0,1 mol), $[\alpha]_D - 6^\circ$ ($c = 1$, MeOH). On le dissout dans Me₂CO (100 ml) et on le traite par une quantité équimoléculaire de (+)-éphédrine (18,5 g, 0,1 mol) en solution dans Me₂CO (100 ml). La solution obtenue laisse déposer, au bout de 18 h à température ambiante, un sel cristallin (20 g, 34%), $[\alpha]_D + 2^\circ$ ($c = 1$, MeOH), en accord avec le sel énantiomère précédent. A une suspension de ce sel purifié (20 g, 0,06 mol) dans l'eau (100 ml), on ajoute une solution de HCl 2 N (39 ml, 1,7 équ.) La phase aqueuse est ensuite extraite avec CH₂Cl₂ (4 \times 50 ml) et les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec de l'eau et une solution de NaCl saturée. Après séchage (MgSO₄), filtration, et évaporation sous pr, on obtient une huile incolore laquelle, par cristallisation dans Et₂O, fournit l'hémister (S)-(-)-**2** (12,9 g, 99%), $f 95-97^\circ$ et $[\alpha]_D - 21^\circ$ ($c = 1$, MeOH). Calculé (C₁₅H₂₀O₇): C, 57,68; H, 6,47; O, 35,86; trouvé: C, 57,49; H, 6,57; O, 35,44%. Les spectres ir (Nujol) et rmn-¹H (CDCl₃) de l'hémister (S)-(-)-**2** sont identiques à ceux du composé racémique (3).

(3R)-(+)-(TRIMÉTHOXY-3,4,5 BENZYL)-3 BUTANOLIDE-4, (R)-(+)-**1**.—L'hémister (R)-(+)-**2a** été réduit au moyen de Ca(BH₄)₂ préparé in situ, selon la méthode utilisée pour réduire des esters α -benzyl hémisucciniques analogues (1). On obtient finalement une huile incolore qui est cristallisée dans EtOH pour fournir la lactone (R)-(+)-**1** (94%), $f 100-102^\circ$ (EtOH) et $[\alpha]_D + 7^\circ$ ($c = 1$, MeOH) [lit. (4) $f 101-103^\circ$ (Et₂O) et $[\alpha]_D + 6,6$ ($c = 0,76$, CHCl₃)]; ir (Nujol) ν max 1769 (C=O), 1593, 1509, 1339, 1170, 988 cm⁻¹; rmn (CDCl₃) δ (ppm) δ (ppm) 6,39 (2H, s) H arom., 4,0 à 4,53 (2H, m) CH₂O, 3,9 (9H, s) OMe, 2,1 à 2,9 (5H, m) H aliph.

TRIMÉTHOXY-3,4,5 PHÉNYLMÉTHANOL [4].—Réduit au moyen de NaBH_4 en excès (température ambiante 1 h) dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde [3] fournit l'alcool benzylique 4 (95%) sous forme d'une huile incolore conforme à la littérature (12): ir (film) ν max 3400 (OH), 1580, 1320, 1220, 990, 810 cm^{-1} ; rmn (CDCl_3) δ (ppm) 6,63 (2H, s) H arom., 4,63 (2H, s) $\text{CH}_2\text{-OH}$, 3,86 (9H, s) OMe, 2,56 (1H, s) OH.

BROMURE DE TRIMÉTHOXY-3,4,5 BENZYLE [9].—Traité par PBr_3 (température ambiante, 1 h) dans Et_2O , l'alcool benzylique 4 fournit le bromure 9 (82%), f 75–78°, conforme à littérature (12): ir (Nujol) ν max 1590, 1514, 1426, 1245, 1209, 1110, 998, 834, 679 cm^{-1} ; rmn (CDCl_3) δ (ppm) 6,66 (2H, s) H arom., 4,46 (2H, s) CH_2Br , 3,86 (9H, s) Me-O.

MÉTHOXY-3 MÉTHYLÈNEDIOXY-4,5 PHÉNYLMÉTHANOL [6].—Dans un ballon de 25 cm^3 muni d'une agitation magnétique et placé dans un bain de glace/ Me_2CO , l'aldéhyde 5 (13) (0,8 g, 4,4 mmol) est dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 (5 ml) et de MeOH anhydre (6 ml). Après avoir additionné à 0° du NaBH_4 (0,28 g, 8 mmol) par petites fractions, on agite le mélange pendant 1 h à température ambiante. L'excès de NaBH_4 est détruit par addition de HCl 10% jusqu'à pH 2, les solvants sont évaporés sous pr et la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée successivement avec une solution de NaHCO_3 5% puis à la saumure et séchée (MgSO_4). Après évaporation du solvant sous pr, on obtient un solide blanc qu'on recrystallise dans Et_2O , ce qui fournit l'alcool benzylique 6 (0,8 g, 99%) sous forme d'aiguilles blanches: f 64,4–65,7°; calculé ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$): C, 59,33; H, 5,53; O, 35,13; trouvé C, 59,28; H, 5,59; O, 35,25%; ir (Nujol) ν max 3225 (OH), 1631, 1514, 1321, 1204, 1133, 1098, 1010 cm^{-1} ; rmn (CDCl_3) δ (ppm) 6,56 (2H, s) H arom., 5,96 (2H, s) OCH_2O , 4,56 (2H, s) $\text{CH}_2\text{-OH}$, 3,9 (3H, s) OMe, 2,2 (1H, s) OH.

BROMURE DE MÉTHOXY-3 MÉTHYLÈNEDIOXY-4,5 BENZYLE [10].—Dans un tricol de 25 ml préalablement séché à la flamme et maintenu sous atmosphère d'azote, on introduit l'alcool 6 (0,7 g, 3,8 mmol) en solution dans Et_2O anhydre (18 ml). On refroidit à 0° et on ajoute lentement du PBr_3 (0,12 ml, 1,3 mmol). Après 1 h d'agitation à température ambiante, le mélange est lavé avec une solution saturée de Na_2CO_3 , à la saumure puis séché (MgSO_4). Après évaporation du solvant sous pr, et cristallisation dans Et_2O du résidu huileux jaunâtre, on obtient le bromure 10 (0,7 g, 70%) sous forme de fines aiguilles; f 96–100°. Ce composé instable n'a pu être soumis à la microanalyse. Ir (Nujol) ν max 1625, 1496, 1321, 1280, 1209, 1127, 1086, 1051 cm^{-1} ; rmn (CDCl_3) δ (ppm) 6,63 (2H, s) H arom., 6,03 (2H, s) OCH_2O , 4,49 (2H, s) Ph- $\text{CH}_2\text{-Br}$, 3,99 (3H, s) OMe.

(2R,3R)-(–)-(DIMÉTHOXY-3,4 BENZYL)-2 (TRIMÉTHOXY-3,4,5 BENZYL)-3 BUTANOLIDE-4 [12].—Dans un bicol de 50 ml muni d'un thermomètre à basses températures, on injecte à l'aide d'une seringue une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (2 ml, 3,15 mmol). A la solution refroidie à –10°, on additionne lentement du HMDS (0,8 ml, 3,68 mmol). Le mélange, agité à 0° pendant 15 min sous azote, est refroidi à nouveau à –70°, puis additionné lentement à la seringue d'une solution de lactone (R)-(+)-1 (0,7 g, 2,6 mmol) dans le THF (5 ml). Après 1 h d'agitation à –50°, on ajoute goutte à goutte à –78°, une solution de bromure de vératryle [7] (0,61 g, 2,6 mmol) dans le THF (5 ml), on agite le mélange pendant 30 min à la même température, puis on le laisse revenir à température ambiante. Avec une solution de HCl 10% (20 ml), on acidifie le mélange, la phase organique est décantée, puis la phase aqueuse est extraite par CH_2Cl_2 (3 \times 30 ml). Les extraits rassemblés sont lavés avec une solution de NaHCO_3 5%, à la saumure puis séchés (MgSO_4). Par évaporation du solvant sous pr, on obtient un solide amorphe que l'on cristallise dans EtOH ce qui fournit des aiguilles blanches (0,9 g, 82%) du composé (2R,3R)-(–)-12, f 117–119°, [α]_D –34° (c = 0,5, CHCl_3) [litt. (5) f 120–121°, [α]_D –17,8° (c = 0,51, CHCl_3)]. Calculé ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$): C, 66,33; H, 6,78; O, 26,89; trouvé: C, 66,20; H, 6,80; O, 27,04%. Sm calculé 416,18349; trouvé 416,1817; m/z (%) 416 [M]⁺ (51,8), 266 (0,7), 235 (0,6), 207 (5), 208 (7), 181 (28,5), 182 (100), 151 (85,2), 152 (16,5); ir (Nujol) ν max 1778 (C=O), 1590, 1514, 1426, 1245, 1127, 1028 cm^{-1} ; rmn (CDCl_3) δ (ppm) 6,73 (3H, m) H arom., 6,23 (2H, s) H-2 et H-6, 4,06 à 4,33 (1H, m) et 3,8 à 4,03 (1H, m) $\text{CH}_2\text{-9}$, 3,86 (15H, s) OMe, 2,86 à 3,1 (2H, m) $\text{CH}_2\text{-7'}$, 2,4 à 2,8 (4H, m) H-7, H-8, et H-8'.

(2R,3R)-(–)-(BENZOXY-4 MÉTHOXY-3 BENZYL)-2 (TRIMÉTHOXY-3,4,5 BENZYL)-3 BUTANOLIDE-4 [13].—Dans un tricol de 50 ml équipé d'un thermomètre à basses températures, on introduit sous azote à l'aide d'une seringue une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (4 ml, 6,3 mmol), puis à –10° on additionne goutte à goutte du HMDS (1,6 ml, 7,4 mmol). Après 15 min à 0°, la lactone (R)-(+)-1 (1,4 g, 5,26 mmol) en solution dans le THF (15 ml) est additionnée lentement à –70°, puis on abandonne la solution pendant 1 h à –50°. On ajoute alors très lentement à –78°, le bromure 8 (1,55 g, 5,26 mmol) en solution dans le THF (10 ml). On agite le mélange pendant ½ h à même température, puis on laisse remonter à température ambiante. Après acidification avec HCl à 10% (40 ml), on extrait avec CH_2Cl_2 (3 \times 60 ml). Les extraits rassemblés sont lavés avec une solution de NaHCO_3 à 5%, à la saumure, puis sont séchés (MgSO_4). Après évaporation du solvant et chromatographie de l'huile résiduelle sur gel de silice (100 g) en

éluant avec un mélange toluène-Me₂CO (96:4), on obtient le composé (2*R*,3*R*)-(–)-**13** (2,2 g, 88%) sous forme d'un solide amorphe, [α]_D –24° (c = 0,5, MeOH) pour lequel il n'a pas été possible d'obtenir des résultats microanalytiques corrects. Ir (Nujol) ν max 1766 (C=O), 1590, 1508, 1420, 1332, 1239, 1127, 1016 cm⁻¹; rmn (CDCl₃) δ (ppm) 7,3 à 7,6 (5H, m) H arom., 6,88 (1H, d) H-5', 6,82 (1H, d) H-2', 6,65 (1H, dd) H-6', 6,23 (2H, s) H-2 et H-6, 5,16 (2H, s) PhCH₂O, 4,04 à 4,33 (1H, m) et 3,8 à 4,03 (1H, m) CH₂-9, 3,80 à 3,93 (12H, s) OMe, 2,83 à 3,1 (2H, m) CH₂-7', 2,4 à 2,8 (4H, m) H-7, H-8, et H-8'.

(2*R*,3*R*)-(–)-(HYDROXY-4 MÉTHOXY-3 BENZYL)-2 (TRIMÉTHOXY-3,4,5 BENZYL)-3 BUTANOLIDE-4 [**14**].—Dans un flacon à hydrogénation de 250 ml, le dérivé *O*-benzylé (2*R*,3*R*)-(–)-**13** (1,1 g, 2,3 mmol) est dissous dans AcOEt (150 ml); puis la solution est additionnée de Pd/C à 10% (0,33 g). Après avoir relié le flacon à un appareil de Parr, l'hydrogénolyse est conduite sous 20 bars pendant 20 h à température ambiante. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous pr, le résidu huileux est chromatographié sur gel de silice (30 g) en éluant avec un mélange toluène-Me₂CO (96:4). On obtient ainsi le phénol (2*R*,3*R*)-(–)-**14** (0,8 g, 89%) sous forme d'un composé amorphe et homogène en ccm, [α]_D –33° (c = 0,5, EtOH) [litt. (6) [α]_D –25,1° (c = 0,55, EtOH)]. Calculé (C₂₂H₂₆O₇): C, 65,65; H, 6,51; O, 27,83; trouve: C, 65,40; H, 6,71; O, 28,12%. Sm [M]⁺ calculé 402,1678; trouvé 402,1677; *m/z* (%) [M]⁺ 402 (68,01), 221 (1,14), 208 (4,19), 194 (1,02), 181 (46,47), 137 (40,66); ir (Nujol) ν max 3428 (OH), 1757 (C=O), 1587, 1515, 1236, 1121, 1012 cm⁻¹; rmn (CDCl₃) δ (ppm) 6,9 (1H, d, *J* = 7,5 Hz) H-5', 6,73 (1H, d) H-2', 6,67 (1H, dd) H-6', 6,23 (2H, s) H-2 et H-6, 5,8 à 6,1 (1H, m) OH, 4,06 à 4,33 (1H, m) et 3,8 à 4,03 (1H, m) CH₂-9, 3,83 (12H, s) OMe, 2,83 à 3,1 (2H, m) CH₂-7', 2,4 à 2,8 (4H, m) H-7, H-8, et H-8'.

O-MÉTHYLATION DE L'HYDROXYDIBENZYL BUTANOLIDE **14**.—Une solution étherée de CH₂N₂ en excès (formé à partir de Diazald selon la méthode conventionnelle) est évaporée puis condensée dans un ballon récepteur contenant une solution du phénol (2*R*,3*R*)-(–)-**14** (0,4 g) dans le MeOH (20 ml). Après une nuit à température ambiante, on détruit l'excès de CH₂N₂ dans le ballon par addition d'AcOH jusqu'à décoloration du mélange. Les solvants sont évaporés sous pr, ce qui fournit le dibenzylbutanolide **12** sous forme d'un solide amorphe qu'on cristallise dans l'EtOH (0,4 g, 97%): *f* 117–119°, [α]_D –34° (c = 0,5, CHCl₃) [litt. (6) *f* 122–123°, [α]_D –16,1° (c = 0,81, CHCl₃)]. Les spectres ir (Nujol) et rmn-¹H (CDCl₃) du lignane **12** sont identiques à ceux du composé obtenu ci-dessus.

(–)-CORDIGÉRIINE [**15**].—Dans un tricol de 50 ml muni d'un thermomètre à basse température, on injecte à l'aide d'une seringue une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (2 ml, 3,15 mmol). A la solution refroidie à –10°, on additionne lentement du HMDS (0,8 ml, 3,68 mmol). Le mélange, agité à 0° pendant 15 min sous azote, est refroidi à –70°, puis on additionne lentement à la seringue une solution de lactone (R)-(+)-**1** (0,7 g, 2,6 mmol) dans le THF (5 ml). Après 1 h d'agitation à –50°, on ajoute goutte à goutte à –78° une solution du bromure **9** (0,6 g, 2,6 mmol) dans le THF (5 ml). On agite le mélange pendant 30 min à la même température, puis on laisse revenir à température ambiante. A l'aide d'une solution de HCl 10% (20 ml), on acidifie le mélange, la phase organique est décantée, puis la phase aqueuse est extraite par CH₂Cl₂ (3 × 30 ml). Les extraits organiques rassemblés sont lavés avec une solution de NaHCO₃ 5%, à la saumure puis séchés (MgSO₄). Par évaporation du solvant et chromatographie de l'huile résiduelle sur gel de silice (30 g) en éluant avec un mélange toluène-Me₂CO (96:4), on obtient la (–)-cordigérine [**15**] (1 g, 85%) sous forme d'une huile visqueuse: [α]_D –35° (c = 0,5, CHCl₃) [litt. (7) composé amorphe [α]_D –36° (c = 0,5, CHCl₃)]; ir (film) ν max 1772 (C=O), 1590, 1508, 1461, 1420, 1245, 1010, 758 cm⁻¹; rmn (CDCl₃) δ (ppm) 6,5 (2H, s) H-2' et H-6', 6,3 (2H, s) H-2 et H-6, 4,1 à 4,4 (1H, m) et 3,96 à 4,09 (1H, m) CH₂-9, 3,89 (18H, s) OMe, 2,9 à 3,1 (2H, m) CH₂-7', 2,46 à 2,83 (4H, m) H-7, H-8, et H-8'.

(–)-CUBÉBININE [**18**].—Dans un tricol de 50 ml préalablement passé à la flamme et maintenu sous atmosphère d'azote, on introduit de la (–)-cordigérine [**15**] (0,4 g, 0,9 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ anhydre (3 ml), et on ajoute du toluène sec (7 ml). A la solution agitée et refroidie à –80°, on additionne lentement à l'aide d'une seringue 2,5 ml d'une solution de DIBAL dans le toluène (25% pondéral). Après 3 h d'agitation à –78° (ccm), l'excès de DIBAL est détruit par addition de MeOH et la solution est ramenée à température ambiante. Les sels formés sont filtrés. Le filtrat est lavé avec une solution de NH₄Cl à 10% et séché sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés sous pr, ce qui fournit la (–)-cubébinine [**18**] (0,3 g, 75%) sous forme d'une huile visqueuse, [α]_D –23° (c = 1, CHCl₃) en accord avec la littérature (8). Ir (Nujol) ν max 3434 (OH), 1587, 1509, 1454, 1242, 1127, 1006 cm⁻¹; rmn (CDCl₃) δ (ppm) 6,33 à 6,6 (4H, 3s) H arom., 5,33 (1H, m) H-9', 3,6 à 4,33 (2H, m) CH₂-9, 3,86 (18H, 2s) OMe, 2,0 à 2,9 (6H, m) H-7, H-7', H-8, et H-8', 3,1 (1H, m) OH.

(–)-CUBÉBINONE [**16**].—Dans un tricol de 50 ml muni d'un thermomètre à basses températures, on injecte à l'aide d'une seringue une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (2,1 ml, 3,4 mmol). A la so-

lution refroidie à -10° , on additionne lentement du HMDS (0,8 ml, 3,68 mmol). Le mélange est agité à 0° pendant 15 min sous azote puis est refroidi à -70° . On additionne alors lentement à la seringue une solution de lactone (R)-(+)-**1** (0,7 g, 2,6 mmol) dans le THF (5 ml). Après 1 h d'agitation à -50° , on ajoute goutte à goutte à -78° une solution du bromure **10** (0,6 g, 2,6 mmol) dans le THF (5 ml). On agite le mélange pendant 30 min à la même température, puis on le laisse revenir à température ambiante. Avec une solution de HCl 10% (20 ml) on acidifie le mélange, la phase organique est décantée, puis la phase aqueuse est extraite par CH_2Cl_2 (3×30 ml). Les extraits rassemblés sont lavés avec une solution de NaHCO_3 à 5%, à la saumure puis séchés (MgSO_4). Après évaporation du solvant et chromatographie de l'huile résiduelle sur gel de silice (30 g) en éluant avec un mélange toluène- Me_2CO (97:3), on obtient le composé (2R,3R)-(-)-**16** (0,9 g, 81%) sous forme d'une huile visqueuse qui cristallise dans EtOH au bout de 7 jours: f 108–110°; $[\alpha]_D -37^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3) [litt. (9) huile visqueuse, $[\alpha]_D -36,1^{\circ}$ ($c = 0,083$, CHCl_3); ir (Nujol) ν max 1772 (C=O), 1631, 1590, 1332, 1239, 1016, 928, 829 cm^{-1} ; rmn (CDCl_3) δ (ppm) 6,4 (2H, m) H-6' et H-2', 6,3 (2H, s) H-6 et H-2, 5,97 (2H, s) OCH_2O , 3,9 à 4,4 (2H, 2m) CH_2 -9, 3,86 à 3,93 (12H, 2s) OMe, 2,83 à 3,03 (2H, m) CH_2 -7', 2,33 à 2,76 (4H, m) H-7, H-8, et H-8'.

(-)-TÉTRAHYDROCUBÉBINONE [**19**].—Dans un tricol de 25 ml, on introduit le réducteur LiAlH_4 (0,19 g, 5 mmol) et du THF anhydre (5 ml). A cette suspension maintenue à 0° sous azote, on additionne à l'aide d'une seringue la (-)-cubébinone [**16**] (0,21 g, 0,49 mmol) en solution dans le THF (10 ml). Après 3 h à température ambiante, l'excès d'hydrure est détruit par addition d'AcOEt (0,5 ml); puis on ajoute successivement de l'eau (0,19 ml), de la soude à 15% (0,19 ml) puis à nouveau de l'eau (0,57 ml). Les sels d'aluminium sont filtrés puis lavés avec AcOEt (3×5 ml). Le filtrat, séché sur MgSO_4 , puis concentré sous pr, fournit une huile incolore laquelle, par cristallisation dans EtOH, fournit le diol **19** (0,2 g, 90%): f 150–154°; $[\alpha]_D -31^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3) [litt. (10) f 58–60°; $[\alpha]_D -28^{\circ}$ (MeOH)]; ir (Nujol) ν max 3225 (OH), 1631, 1590, 1496, 1420, 1239, 1127, 1045 cm^{-1} ; rmn (CDCl_3) δ (ppm) 6,40 (2H, m) H-2', 6', 5,97 (2H, s) H-2, -6, 3,90 (3H, s) MeO-3', 3,85 (9H, s) MeO-3, -4, -5, 3,30 à 3,90 (4H, m) CH_2 -9, -9', 3,17 (2H, s) OH, 2,6 à 2,7 (4H, m) CH_2 -7, -7', 1,7 à 2,1 (2H, m) H-8 et H-8'.

(-)-ISOYATÉINE [**17**].—Dans un tricol de 50 ml équipé d'un thermomètre à basses températures, on introduit sous azote à l'aide d'une seringue une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (2,1 ml, 3,418 mmol), puis on additionne goutte à goutte du HMDS (0,8 ml, 3,68 mmol). Après 15 min à 0° sous agitation, on additionne lentement à -70° la lactone (R)-(+)-**1** (0,7 g, 2,629 mmol) en solution dans le THF anhydre (10 ml), puis on abandonne la solution pendant 1 h à -50° . On ajoute alors très lentement à -78° le bromure **11** (0,56 g, 2,629 mmol) en solution dans le THF (5 ml), on agite le mélange à -78° pendant 30 min, puis on laisse remonter à température ambiante. Le mélange est acidifié par une solution de HCl à 10% (20 ml), puis est extrait par CH_2Cl_2 (3×30 ml). Les extraits rassemblés sont lavés avec une solution de NaHCO_3 5%, à la saumure puis sont séchés (MgSO_4). Après évaporation du solvant et chromatographie de l'huile résiduelle sur gel de silice (40 g) en éluant avec un mélange toluène- Me_2CO (98:2), on obtient le composé (2R,3R)-(-)-**17** (0,8 g, 80%) sous forme d'une huile visqueuse: $[\alpha]_D -33^{\circ}$ ($c = 2,3$, CHCl_3). Celle-ci cristallise lentement (6 jours) dans EtOH: f 113–116°, $[\alpha]_D -33^{\circ}$ ($c = 2,3$, CHCl_3) [litt. (9) huile visqueuse, $[\alpha]_D -49,6^{\circ}$ ($c = 0,035$, CHCl_3); sm calculé 400,15219; trouvé 400,1518; m/z (%) $[\text{M}]^+$ 400 (85,83), 265 (4,6), 208 (3,8), 207 (3,8), 194 (0,8), 193 (3,3), 192 (2), 182 (100), 181 (61,16), 136 (9,9), 135 (74,4); ir (film) ν max 1772 (C=O), 1590, 1491, 1420, 1332, 1245, 1127, 1039, 1016, 934 cm^{-1} ; rmn (CDCl_3) δ (ppm) 6,77 (1H, d, $J = 8$ Hz) H-5', 6,65 (2H, m) H-2', -6', 6,3 (2H, s) H-2 et H-6, 5,96 (2H, s) OCH_2O , 4,1 à 4,3 (1H, m) et 3,8 à 4,03 (1H, m) H-9, 3,83 (9H, s) OMe, 2,8 à 3 (2H, m) H-7', 2,4 à 2,7 (4H, m) H-7, H-8, et H-8'.

(-)-DIHYDROCLUSINE [**20**].—Dans un tricol de 25 ml, on introduit le réducteur LiAlH_4 (0,19 g, 5 mmol) et du THF anhydre (5 ml). A cette suspension maintenue à 0° sous courant d'azote, on additionne à l'aide d'une seringue la (-)-isoyatéine [**17**] (0,196 g, 0,49 mmol) en solution dans le THF (10 ml). Après 3 h à température ambiante (ccm), l'excès d'hydrure est détruit par addition d'AcOEt (0,5 ml), puis on ajoute successivement de l'eau (0,19 ml), de la soude à 15% (0,19 ml), puis à nouveau de l'eau (0,57 ml). Les sels sont filtrés puis lavés avec de l'AcOEt (3×5 ml). Le filtrat, séché sur MgSO_4 puis concentré sous pr, fournit une huile incolore laquelle, par cristallisation dans l'EtOH, fournit le diol **20** (0,18 g, 92%): f 95–97° et $[\alpha]_D -29^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3) [litt. (8) f 97–98° et $[\alpha]_D -27,13^{\circ}$ ($c = 0,24$, CHCl_3); ir (Nujol) ν max 3202 (OH), 1590, 1508, 1491, 1420, 1239, 1127, 1034 cm^{-1} ; rmn (CDCl_3) δ (ppm) 6,67 (3H, m) H-2', -5', -6', 6,40 (2H, s) H-2, -6, 5,95 (2H, s) OCH_2O , 3,83 (9H, s) MeO-3, -4, -5, 3,3 à 3,9 (4H, m) CH_2 -9, -9', 3,5 (2H, s) OH, 2,6 à 2,9 (4H, m) CH_2 -7, -7', 1,7 à 2,1 (2H, m) H-8 et H-8'.

BIBLIOGRAPHIE

1. E. Brown et A. Daugan, *Tetrahedron*, **45**, 141 (1989).
2. A. Daugan et E. Brown, *J. Nat. Prod.*, **54**, 110 (1990).
3. E. Brown, J.P. Robin, et R. Dhal, *Tetrahedron*, **38**, 2569 (1982).

4. J.P. Robin, O. Gringore, et E. Brown, *Tetrahedron, Lett.*, **21**, 2709 (1980).
5. D. Takaoka, M. Imooka, et M. Hiroi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 2821 (1977).
6. S. Nishibe, K. Okabe, et S. Hisada, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2078 (1981).
7. P. Richomme et J. Bruneton, *J. Nat. Prod.*, **47**, 879 (1984).
8. B.R. Prabhu et N.B. Mulchandani, *Phytochemistry*, **24**, 329 (1985).
9. L.P. Badheka, B.R. Prabhu, et N.B. Mulchandani, *Phytochemistry*, **25**, 487 (1986).
10. S.K. Koul, S.C. Taneja, K.L. Dhar, et C.K. Atal, *Phytochemistry*, **23**, 2099 (1984).
11. K. Tomioka et K. Koga, *Heterocycles*, **12**, 1523 (1979).
12. L.S. Liebeskind, "The Total Synthesis of Steganacin and Isosteganacin." Thèse de "Doctor of Philosophy," Rochester, NY, 134 (1976).
13. G.E. Schneiders et R. Stevenson, *J. Org. Chem.*, **46**, 2969 (1981).

Received 11 May 1990