

UNE SYNTHÈSE TOTALE STÉREOSPECIFIQUE DU (\pm) ATTENUOL

Eric BROWN, Michel LORIOT et Jean-Pierre ROBIN

(Laboratoire de Synthèse Organique, ERA n° 394, Faculté des
Sciences, Route de Laval, B.P. 535, 72017 LE MANS, FRANCE)

Summary - α -Hydroxyalkylation of β -(3,4-methylenedioxy-benzyl)- γ -butyrolactone (3) with *p*-benzoxy benzaldehyde, followed by cyclisation, reduction of the lactone ring and removal of the benzyl group, afforded the lignan (\pm) attenuol (1).

Le (-) atténuol est un nouveau lignane qui a été isolé à partir de l'écorce du *Knema attenuata* (Wall.) Warb. Décrit pour la première fois en 1978, ce composé a la configuration absolue diméthyl-2S,3R (*p*-hydroxyphényl)-1S méthylènedioxy-6,7 tétraline (1) (1). L'atténuol 1 présente une structure voisine de celles de certains autres lignanes tels que l'otobaïne (2), la galbuline et la galcatine 2 (3). Toutefois, c'est le seul exemple connu d'un aryl-1 lignane dans lequel le cycle C ne comporte qu'un seul substituant oxygéné.

Dans ce qui suit, nous décrivons une synthèse totale stéréospécifique du (\pm) atténuol 1 selon un schéma général, valable en principe pour tous les lignanes de ce type.

L'énolate lithien de la β -pipéronyl lactone 3, préparé dans le mélange benzène/hexane (50 : 50) à température ambiante, en utilisant l'hexaméthyl disilyl-amidure de lithium comme agent alcalin (4), est traité immédiatement par du *p*-benzoxy benzaldéhyde. Après neutralisation du milieu réactionnel avec de l'acide chlorhydrique à -20°C, la lactone trans-disubstituée 4 est obtenue sous forme d'une huile jaune (rendement brut quantitatif), qui cristallise partiellement au cours du temps, F = 130-138°C (35 %). Ce mélange cristallisé des alcools épimères 4 présumés (2 taches en chromatographie sur couche mince) est traité par l'acide trifluoracétique (TFA) dans le chlorure de méthylène, ce qui fournit le composé cyclisé 5, F = 197-205°C (CH₂Cl₂/Et₂O) avec un rendement de 88 %. IR (Nujol) cm⁻¹ : 1765,

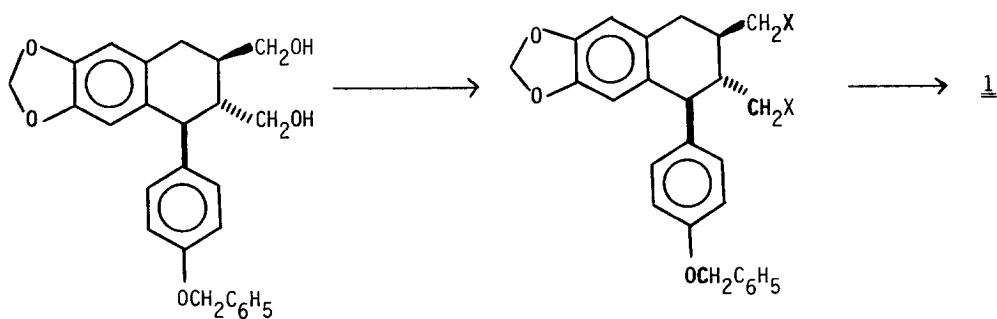
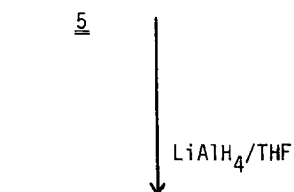
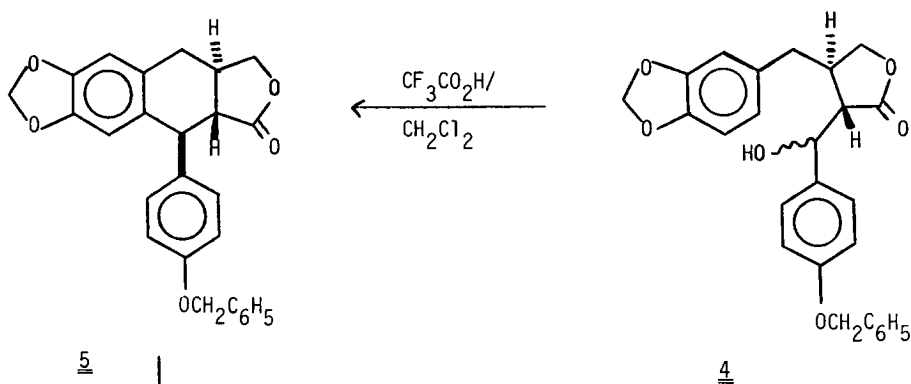
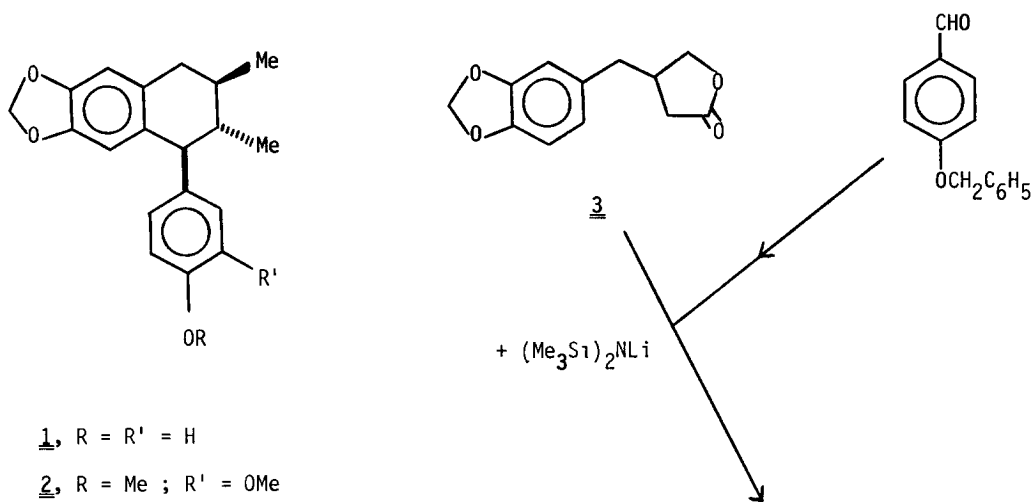
1610, 1575, 1040. Le résidu huileux provenant de la cristallisation précédente des alcools 4 est traité par le TFA de la même façon que ci-dessus, ce qui conduit au composé 5 avec un rendement de 44 % (rendement global de 65,5 % à partir de 3).

Le composé 5 est réduit par LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane (THF) à température ambiante pendant 3 heures (5). Après traitement par l'acétate d'éthyle, puis par NH_4Cl , la pâte épaisse obtenue est extraite 3 fois à l'éthanol bouillant. Après évaporation du solvant, le résidu est cristallisé par trituration en présence d'eau. Le composé trans-bis-hydroxyméthylé 6, F = 145-153°C est ainsi obtenu avec un rendement de 88 %. IR (KBr) cm^{-1} : 3380, 1610, 1575, 1040. Le diol 6 est ensuite traité sans autre purification par le chlorure de méthanesulfonyle dans la pyridine, en présence de quantités catalytiques de p-diméthylaminopyridine, pendant 2 heures à 0°C, ce qui fournit le bis-méthanesulfonate 7 correspondant, F = 180-188°C ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$) avec un rendement brut de 98 %. IR (Nujol) cm^{-1} : 1610, 1335. RMN (CDCl_3), δ (ppm) : 7,40 (5H, m) ; 7,0 (4H, m) ; 6,60 (1H, s) ; 6,18 (1H, s) ; 5,85 (2H, s) ; 5,05 (2H, s) ; 4,30 (4H, m) ; 4,10 (1H, m) ; 3,05 (3H, s) ; 2,95 (3H, s).

L'O-benzyl (\pm) atténuol 8, F = 107-109°C ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$), est obtenu avec un rendement de 68 % par réduction au moyen de LiAlH_4 du bis-méthanesulfonate 7 dans le THF à reflux pendant 4 heures. IR (Nujol) cm^{-1} : 1610, 1260, 1040. RMN (CDCl_3), δ (ppm) : 7,40 (5H, m) ; 6,98 (4H, m) ; 6,52 (1H, s) ; 6,15 (1H, s) ; 5,80 (2H, s) ; 5,07 (2H, s) ; 3,40 (1H, d, J \approx 10 Hz) ; 2,66 (2H, m) ; 1,8-1,2 (2H, m) ; 1,04 (3H, d, J \approx 6 Hz) ; 0,86 (3H, d, J \approx 6 Hz).

L'hydrogénéolyse de l'éther benzylique de 8 est réalisée dans l'acétate d'éthyle contenant des traces de HClO_4 , et en présence de Pd/C à 5 %. Le (\pm) atténuol 1, F = 161-164°C (heptane) est ainsi obtenu avec un rendement de 72 % (6). IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 1610, 1230, 1040. RMN (CDCl_3), δ (ppm) : 6,97 (2H, d, J \approx 9 Hz) ; 6,75 (2H, d, J \approx 9 Hz) ; 6,54 (1H, s) ; 6,14 (1H, s) ; 5,84 (2H, s) ; 3,39 (1H, d, J \approx 10 Hz) ; 2,76-2,46 (2H, m) ; 1,8-1,2 (2H, m) ; 1,06 (3H, d, J \approx 6 Hz) ; 0,87 (3H, d, J \approx 6 Hz). UV (CH_2Cl_2), nm : 227 (forte), 285 et 294 (log ϵ , 4, 05, 3,80 et 3,73). Spectre de masse, m/e : 296,1 ; 240,0 ; 223,0 ; 210,0.

Les constantes spectrales indiquées ci-dessus pour le (\pm) atténuol 1 sont en accord avec celles décrites pour le composé d'origine naturelle (1).



7, X = OSO_2Me

8, X = H

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr B.S. JOSHI de nous avoir fait don d'un échantillon de (-) atténuol.

REFERENCES

- (1) B.S. JOSHI, K.R. RAVINDRANATH et N. VISWANATHAN, Experientia, 1978, 34, 422.
- (2) F. KOHEN, I. MACLEAN et R. STEVENSON, J. Chem. Soc. (C), 1966, p. 1775.
- (3) R. STEVENSON et J.R. WILLIAMS, Tetrahedron, 1977, 33, 2913.
- (4) E. BROWN, R. DHAL et J.P. ROBIN, Tetrahedron Letters, 1979, p. 733.
- (5) A.W. SCHRECKER et J.L. HARTWELL, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 432.
- (6) Des analyses élémentaires satisfaisantes ont été obtenues pour le (+) atténuol 1 et pour son éther benzylique 8.

(Received in France 5 February 1979)