

ISOLEMENT, ÉTUDE STÉRÉOCHIMIQUE ET SYNTHÈSE BIOMIMÉTIQUE DU STÉGANOLIDE A,
NOUVEAU LIGNANE BISBENZOCYCLOOCTADIÉNO-LACTONIQUE DE STEGANOTAENIA ARALIACEA

M. Taafroust, Y. Landais et J.-P. Robin*

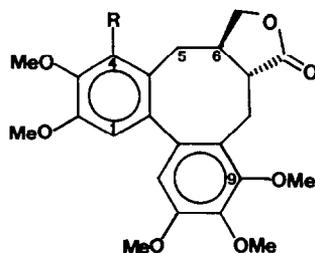
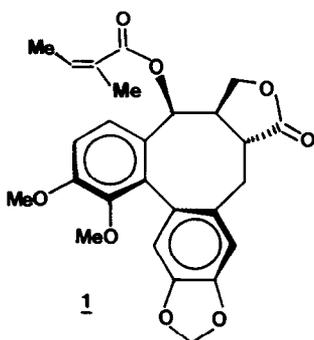
Département Chimie, Institut Universitaire de Technologie du Mans et
Laboratoire de Synthèse Organique, associé au CNRS, Faculté des Sciences,
Université du Maine, route de Laval, 72017 Le Mans, France.

D. Davoust

Laboratoire de Chimie Organique Structurale, associé au CNRS,
Université P. et M. Curie, 4, place Jussieu, Bat F, 75230 Paris Cedex 05, France

Abstract: Isolation of steganolide A from Steganotaenia araliacea (Apiaceae) -a new original bisbenzocyclooctadiene lignan lactone bearing an "iso" = M-6R biaryl junction (P,M, = Plus, Minus in terms of helicity nomenclature applied to axial chirality)- and short biomimetic total synthesis using intramolecular nonphenolic oxydative biaryl coupling as a key reaction were performed.

Depuis 1974,¹ Steganotaenia araliacea Hochst. (Apiacée) demeure la seule espèce végétale à partir de laquelle, il ait été isolé un groupe spécial de lignanes présentant le squelette unique bisbenzocyclooctadiène accolé à un cycle lactonique. En raison des propriétés antileucémiques de certains de ces lignanes, de nombreux travaux de synthèse ont été décrits dans la littérature.² Un échantillon originaire d'Afrique de l'Est, étudié par Kupchan et coll., avait fourni quatre de ces lignanes originaux.¹ Notre échantillon d'origine ouest-africaine présente également des propriétés antitumorales. Il nous a permis d'isoler de nouveaux lignanes dibenzylbutanolides ainsi que deux lignanes bisbenzocyclooctadiéniques nouveaux: l'araliangine 1 et le néoisostégane 2.³



2 R = H, Minus
3a R = OMe, Minus
3b R = OMe, Plus

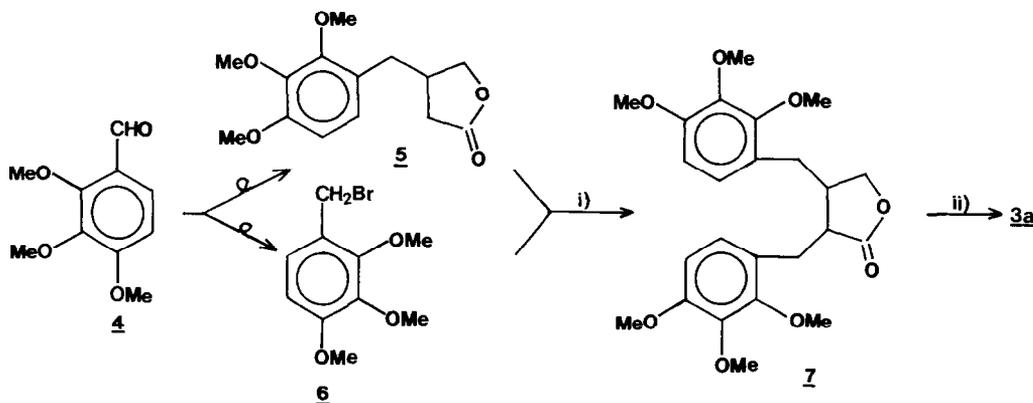
L'étude approfondie en chromatographie liquide analytique à haute résolution (Lichrocart, Lichrospher CH-8/2 Merck, 5μ , 250 x 4 mm, 1,2 ml/min, 280 bars, gradient ternaire H₂O-MeOH-CH₃CN) d'une fraction active (NSC B847587) de l'extrait éthanolique de S. araliacea, nous a permis de repérer de nouveaux composés minoritaires. Nous décrivons ici l'isolement et la synthèse du premier d'entre eux, le stéganolide A 3a. La chromatographie préparative à haute performance (Hibar RP8 Merck 7μ , 250 x 25 mm, MeOH-H₂O, 12,5ml/min), nous a permis d'obtenir, un composé amorphe, MS $M^+ = 444,1791$ (C₂₄H₂₈O₈); $[\alpha]_D^{20} +67,9^\circ$ (C=1,65; CHCl₃); IR (CHCl₃) 1776 cm⁻¹ RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) (δ ppm): 6,52 (2H, s) H-1 et H-12; 4,39 (1H, dd, $J_{13\alpha-13\beta} = 8,3$ Hz, $J_{13\alpha-6} = 6,7$ Hz) H-13 α ; 3,95 (3H, s); 3,93 (3H, s); 3,92 (3H, s) et 3,86 (6H, s) OCH₃-2, OCH₃-3, OCH₃-4, OCH₃-9, OCH₃-10 et OCH₃-11; 3,79 (1H, dd, $J_{13\alpha-13\beta} = 8,3$ Hz; $J_{13\alpha-6} = 11,0$ Hz) H-13 β ; 3,66 (1H, d, $J_{8\beta-8\alpha} = 13,2$ Hz) H-8 β ; 3,14 (1H, d, $J_{5\alpha-5\beta} = 12,9$ Hz) H-5 α ; 2,08 (1H, m) H-6; 2,01 (1H, dd, $J_{7-8\alpha} = 9,0$ Hz, $J_{7-6} = 13,4$ Hz) H-7; 1,97 (1H, dd, $J_{5\beta-6} = 9,5$ Hz, $J_{5\alpha-5\beta} = 12,9$ Hz) H-5 β ; 1,91 (1H, dd, $J_{8\alpha-8\beta} = 13,2$ Hz, $J_{8\alpha-7} = 9,0$ Hz) H-8 α .

L'étude du spectre précédent montre qu'il s'agit d'un biaryle ponté de type bis-benzocyclooctadiénolactonique, porteur de 6 méthoxyles aromatiques et comportant un -CH₂- en α d'un hétéroatome (méthylène lactonique à 3,79 et 4,39 ppm). L'absence de méthoxyle déplacé vers les hauts champs démontre les positions 2, 3, 4, 9, 10, 11 pour ces derniers. L'ensemble du squelette aliphatique a pu être déterminé sans ambiguïté à l'aide d'expériences de double irradiation.⁴ Sur le plan stéréochimique, la valeur de 13,4 Hz, pour le couplage H₆-H₇, montre la présence d'une jonction lactonique trans. L'observation du couplage H_{8 β} -H₇ ($J = 0$ Hz), confirme l'atropisomérisation iso, tandis que l'absence de couplage benzylique H₈-H₉ est un argument supplémentaire en faveur de la présence d'un méthoxyle en position 9.⁵ Comme pour le néoisostégane 2, la compression stérique entre l'hydrogène H_{8 β} et ce méthoxyle, conduit à un éclatement des figures des protons benzyliques H_{8 α} et H_{8 β} , se traduisant par une différence de déplacement chimique de 1,75 ppm (contre 1,76 pour ce dernier). Dans le cas du stéganolide A, on observe un phénomène comparable pour l'autre paire de protons benzyliques H_{5 α} et H_{5 β} , soit une différence de 1,17 ppm contre 0,26 ppm pour le néoisostégane,³ en accord avec la situation du méthoxyle sur C-4. Ces éléments spectroscopiques, comparés à ceux déjà obtenus avec les diastéréoisomères des stéganes et le néoisostégane,^{2,3b,6} suggèrent que ce composé est le (+)-(M, 6R, 7R)-stéganolide A.⁷

Nous avons réalisé la synthèse totale biomimétique du stéganolide A en utilisant le couplage biarylique oxydant non phénolique intramoléculaire comme réaction-clé, afin d'obtenir stéréospécifiquement la jonction biaryle iso (M) du squelette bisbenzocyclooctadiène. Le précurseur dibenzylbutanolide correspondant 7 a été obtenu en 4 étapes à l'aide de la séquence suivante:⁸

L'hémi-succinate résultant de l'alkylidénation de Stobbe du succinate de diméthyle par le triméthoxy-2,3,4 benzaldéhyde 4 (MeONa/MeOH, reflux, 5h, R=79%) a été hydrogéné (H₂, Pd/C-AcOEt, 20°C, 12h) pour donner le composé saturé correspondant (R=94%) sous forme d'une huile incolore. La réduction sélective du sel de potassium de ce dernier (KOH, H₂O; Ca(BH₄)₂ engendré in situ/EtOH, 0°C, 5h; HCl 6N, 20°C, 1h),⁹ conduit au (triméthoxy-2,3,4 benzyloxy)-3 butanolide-4 5 (R=92%) F=59,5-60,5°C (éther).

L'anion de 5 ($\text{LiN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2/\text{THF}$, -80°C , 1h), alkylé par le bromure de triméthoxy-2,3,4 benzyle 6¹⁰ ($/\text{THF-HMPA}$, -80°C , 2h) a donné le bis-(triméthoxy-2,3,4 benzyle)-2,3 butanolide-4 7 (R=68%) F=87-88°C (éther), IR (nujol) 1772 et 1601 cm^{-1} , RMN ¹H (CDCl₃) 2,2 à 3,5 (6H, m) H aliph.; 3,81 (3H, s) OCH₃; 3,85 (6H, s) OCH₃ x 2; 3,90 (3H, s) OCH₃; 3,92 (3H, s) OCH₃; 3,94 (3H, s) OCH₃; 4,0 à 4,5 (2H, m) -CH₂OCO-; 6,53 à 7,11 (4H, m) H arom.



i) LHDS, THF, -80°C

ii) TTFA/TFA-TFAA- CH_2Cl_2 , $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, -10°C

Le dibenzylbutanolide ci-dessus, traité par le tris(trifluoroacéto)thallium (TTFA) engendré *in situ*¹¹ ($\text{Tl}_2\text{O}_3/\text{CF}_3\text{COOH}-(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, 20°C ; 4/ CH_2Cl_2 , -10°C ; $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, -10°C ; 20°C , 1h) donne une gomme brune qui, après chromatographie préparative sur colonne (Silicagel Merck Si60 40-63 μ , toluène-acétone 99/1) fournit le (M^* , 6R^* , 7R^*)-stéganolide A 3a (R=69%) sous forme de prismes blancs F=173-175°C (CH_2Cl_2 -éther).¹²

L'examen du spectre RMN du proton à 500 MHz d'un échantillon de 3a synthétique brut, montre la présence de traces d'un composé ayant le même squelette et comportant dans la région des protons aliphatiques un aspect caractéristique de la jonction biarylique normale (P-6R) (couplage $7-8\beta = 9$ Hz).¹³ L'étude structurale complète de ce composé, réalisée directement sur le spectre du mélange, montre qu'il s'agit de l'atropoisomère (P^* , 6R^* , 7R^*)-3b du Stéganolide A 3a.¹⁴ Il semble donc que contrairement à ce qui a été constaté lors de la synthèse d'un analogue non naturel de l'isostégane,^{11a} le couplage biarylique n'est pas tout à fait atropospécifique dans notre cas. Nous attribuons cette différence de comportement, à l'encombrement réciproque entre les substituants benzyls -ici les hydrogènes- et aromatiques situés en 4 et 9 -ici les méthoxyles-. Ceci est à relier à:

- la constatation d'un équilibre thermique très en faveur de l'atropoisomère normal dans la série de la stéganacine et ses dérivés,²
- l'impossibilité d'effectuer le couplage biarylique intramoléculaire d'un dibenzyle butanolide fonctionnalisé en position benzyls,¹⁵
- à la difficulté de fonctionnaliser par synthèse cette dernière position comparée à la facilité de fonctionnaliser un stégane normal,^{2c}
- et enfin à l'absence dans la nature d'atropoisomères à la fois "iso" et fonctionnalisés en C-5 et(ou) C-9.^{2c}

Bibliographie et Notes

1. S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo et R. F. Bryan, J. Am. Chem. Soc., **95**, 335 (1973).
2. a) R. S. Ward, Chemical Society reviews, **75**, (1982); b) M. Mervic, Y. Ben David et E. Ghera, Tetrahedron Letters, **22** 5091 (1981); c) T. Ishiguro, H. Mizuguchi, K. Tomioka et K. Koga, Chem. Pharm. Bull., **33** 609 (1985).
3. a) M. Taafroust, F. Rouessac et J.-P. Robin, Tetrahedron Letters, **24** 2983 (1983); b) M. Taafroust, F. Rouessac, J.-P. Robin, R.P. Hicks, D.D. Shillaly et A.T. Sneden, J. Nat. Prod., **47**, 600 (1984) et références citées.
4. Pour la structure présumée, à ce stade, l'irradiation de H-6 devrait simplifier les figures de 5 protons vicinaux, moins ceux qui présentent avec lui un angle dièdre de 90°, (H5-C5-C6-H6, à l'examen du modèle de Dreiding de ce composé), expliquant le couplage nul pour 5 α -6.
5. Cette absence de couplage benzylique a également été constatée pour H₄-H₅.
6. **3a** présente un spectre de RMN ¹H très voisin de son congénère, le néoisostégane.
7. Dans les biaryles pontés, en raison de la structure pseudohélicoïdale, la contribution du biaryle à la valeur absolue du pouvoir rotatoire est telle que l'on peut lier facilement la configuration absolue au signe de ce dernier (ici (+) pour M = moins au sens de Cahn-Ingold-Prelog); J.-P. Robin, O. Gringore et E. Brown, Tetrahedron Letters, **21** 2709 (1980). De plus, la configuration absolue de l'analogue naturel **2** a été déterminée à l'aide d'expériences de dichroïsme circulaire.³
8. Des précurseurs du type de **7** ont été retrouvés dans la nature, voir M. Taafroust, F. Rouessac, J. -P. Robin et D. Davoust, Tetrahedron Letters, **37** 4127 (1984).
9. E. Brown, J.-P. Robin et R. Dhal, J.C.S. Chem. Comm., 556 (1978).
10. Préparé en 2 étapes à partir du triméthoxy-2,3,4 benzaldéhyde commercial (NaBH₄/EtOH -CH₂Cl₂, 30 mn; PBr₃/Et₂O, -10°C, 1h).
11. a) R. C. Cambie, G. R. Clark, P. A. Craw, P. S. Rutledge et P. D. Woodgate, Aust. J. Chem., **37**, 1775 (1984); b) A. McKillop, A. G. Turrell et E. C. Taylor, J. Org. Chem., **42**, 765 (1977).
12. En tout point comparable au stéganolide naturel (RMN ¹H, CCM, IR).
13. a) M. Taafroust, F. Rouessac et J.-P. Robin, Tetrahedron Letters, **24** 197 (1983); b) N. Houlbert, E. Brown, J. P. Robin, J. Nat. Prod., **48**, 345 (1985).
14. L'atropisomérisation thermique d'un échantillon de **3a** synthétique (220°/Ar, 2h) a donné à l'équilibre le mélange **3a-3b** (85/15).
15. A. S. Kende et L. S. Liebeskind, J. Am. Chem. Soc., **98**, 267 (1976).

Remerciements

Nous remercions la Ligue Française contre le Cancer (Association d'Hygiène Sociale, Le Mans) pour son aide financière ainsi que Valérie Lenain et Isabelle Blandeau pour leur participation.

(Received in France 28 February 1986)