

## SYNTHESES TOTALES ET ETUDES DE LIGNANES BIOLOGIQUEMENT ACTIFS—III

### APPLICATION DE L' $\alpha$ -HYDROXYALKYLATION DE $\beta$ -BENZYL $\gamma$ -BUTYROLACTONES A LA CREATION DES SQUELETTES PHENYL TETRALINE ET BISBENZOCYCLOOCTADIENE.<sup>2,3</sup> PREMIERE SYNTHESE DES PICROSTEGANES, SYNTHESE FORMELLE DE LA ( $\pm$ )-STEGANACINE†

JEAN-PIERRE ROBIN, ROBERT DHAL et ERIC BROWN\*  
Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, Route de Laval, B.P. 535,  
72017 Le Mans Cedex, France

(Received in France 23 September 1982)

**Abstract**—Kinetically controlled intramolecular  $\alpha$ -hydroxyalkylation of a suitable diphenyl aldehyde lactone gave a dibenzocyclooctenolactone having a *cis* lactone-ring junction, such as ( $\pm$ )-picrostegane and ( $\pm$ )-isopicrostegane. Subsequent transformations led to the known ( $\pm$ )-isostegane. The chemical properties, the physical data and biological activity of these three diastereoisomers were compared with those of ( $\pm$ )-stegane, a fourth diastereoisomer obtained by hydrogenolysis of synthetic ( $\pm$ )-steganacin.

En 1973, Kupchan et ses collaborateurs<sup>4</sup> isolent et caractérisent les premiers représentants de la classe des lactones bisbenzocyclooctadiéniques à partir d'un extrait alcoolique d'écorce de *Steganotaenia araliacea* Hochst, une plante ligneuse d'Éthiopie: la stéganone 1, le stéganol 2, la stéganacine 3 et la stéganangine 4.<sup>5</sup>

Ayant remarqué que cet extrait montrait une certaine activité *in vivo* sur la leucémie P 388 de la souris et *in vitro* sur les cellules KB (cancer humain du nasopharynx), les auteurs ont isolé ces nouveaux lignanes<sup>6</sup> lactoniques antileucémiques, parmi lesquels la stéganacine 3 et la stéganangine 4 sont les représentants les plus actifs. Les auteurs ont confirmé la structure bisbenzocyclooctadiénique (BBCOD) de ces composés par analyse radiocristallographique de l'épistéganol 5 obtenu par voie chimique à partir de la stéganone 1.

Les lignanes BBCOD constituent une nouvelle classe dont l'originalité réside dans la présence d'une liaison biarylique. Depuis lors, de nombreuses structures de ce type ont été décrites dans la littérature.<sup>7</sup> Le

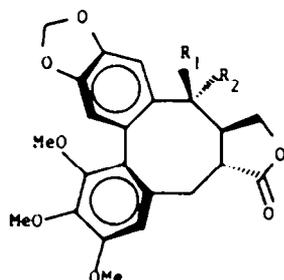
†Note préliminaire: E. Brown et J. P. Robin, *Tetrahedron Letters*, 3613 (1978).

groupe des stéganes, caractérisé par la présence d'un cycle lactonique a fait, de par son intérêt pharmacologique, l'objet de nombreux travaux de synthèses: par agrandissement de cycle,<sup>8</sup> par couplage biarylique intramoléculaire:<sup>9</sup> par couplage biarylique inter-moléculaire suivi de cyclisation.<sup>10</sup>

#### ACCÈS AU SQUELETTE BBCOD PAR ACYLATION INTRAMOLÉCULAIRE DIRECTE

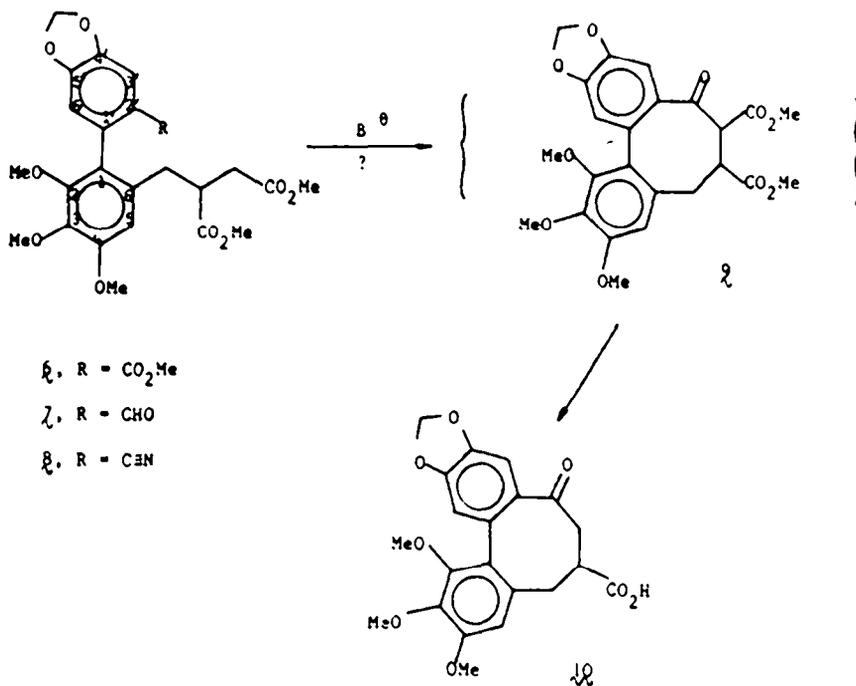
Notre stratégie de synthèse consiste à créer la structure BBCOD par cyclisation de biaryles disymétriques convenablement substitués.<sup>1</sup> Le cétoacide 10 est l'intermédiaire-clé pour accéder aux stéganoïdes.

Dans un premier temps, nous avons soumis le triester 6 aux conditions de la réaction de Dieckmann. L'utilisation de bases variées (Na, MeONa, *t*-BuOK, hydrures alcalins, triton B, diisopropylamide de lithium, hexaméthylidisilylamidure de sodium) dans divers solvants a fourni le composé de départ 6 inchangé ou décomposé. D'autre part, l'examen de la littérature<sup>11</sup> ainsi que les résultats obtenus dans notre laboratoire lors de la synthèse du ( $\pm$ ) podorhizol<sup>2</sup> nous ont conduit à utiliser

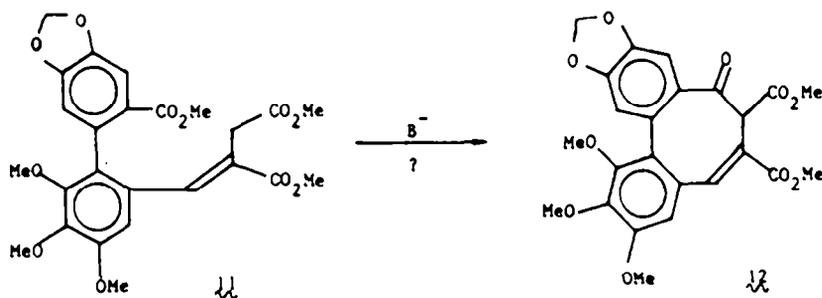


- 1.  $R_1, R_2 = O$
- 2.  $R_1 = H, R_2 = OH$
- 3.  $R_1 = H, R_2 = OAc$
- 4.  $R_1 = H, R_2 = \text{angélate}$
- 5.  $R_1 = OH, R_2 = H$

Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.

l'hexaméthylidisilylamidure de lithium (LHDS) comme agent basique. Dans ces conditions, la séquence classique d'acylation-décarboxylation nous a permis de constater la formation en très faible quantité d'un cétoacide identifié au composé **10** cherché.<sup>12</sup> Parallèlement, nous avons tenté la réaction mixte de Dieckmann-Thorpe sur le nitrile-ester **8** préparé par traitement de l'aldéhyde-ester **7** par la *N,O*-bis-(trifluoroacétyl)hydroxylamine.<sup>13</sup> Des conditions réactionnelles analogues à celles mises en œuvre pour le triester **6** n'ont pas conduit à la cyclisation escomptée.

Le composé **11**, déjà préparé dans notre laboratoire,<sup>1</sup> a été soumis à l'action de *t*-BuOK dans l'éther. Après estérification du produit de réaction, on isole un composé cristallisé de couleur jaune-vert.

Ce composé **13**, d'après l'étude spectroscopique, n'a pas le squelette BBCOD attendu, mais la structure d'une bis-benzocoumarine vraisemblablement formée selon le mécanisme proposé dans la Fig. 1. Le spectre de RMN du composé **13** ne présente pas de groupement méthoxyle déplacé vers les hauts champs

(ce qui indique une structure biarylique plane) et montre la présence d'un proton vinylique fortement déplacé vers les bas champs. La coumarine **13** avait été également mise en évidence, à l'état de traces, au cours de la réaction de Stobbe utilisée dans la préparation du triester éthylénique **11** de départ.

#### ACCÈS AU SQUELETTE BBCOD PAR ACYLATION INTRAMOLÉCULAIRE INDIRECTE (HYDROXYALKYLATION-OXYDATION)

N'ayant pu obtenir le céto-diester **9** de façon satisfaisante par acylation directe, nous avons donc envisagé d'y accéder par une hydroxyalkylation intramoléculaire suivie d'une oxydation (Fig. 2). Les conditions de réaction déjà éprouvées, lors des tentatives de cyclisation du triester **6**, n'ont généralement conduit qu'à la destruction de l'aldéhyde-ester **7** de départ. Dans les cas où une réaction a eu lieu, il n'a pas été possible d'obtenir le composé **14** attendu. Ainsi, par action de MeONa dans le méthanol, a-t-on pu observer la formation d'un mélange de deux isomères **15a** + **15b**, lesquels après examen spec-

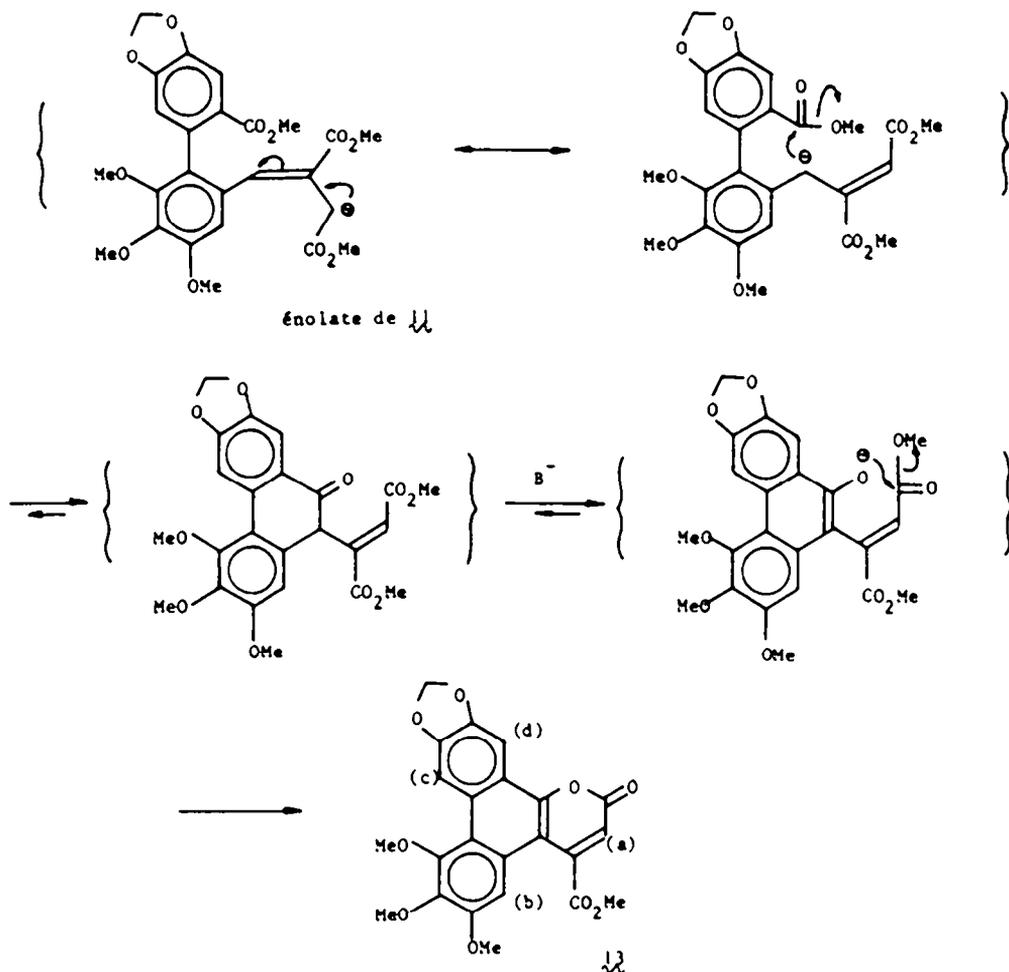


Fig. 1.

troscopique s'avèrent être des lactones bis-benzocycloheptadiéniques formées selon le mécanisme de la Fig. 2. Par cristallisation fractionnée, seul l'isomère **15a**, a pu être isolé à l'état pur (Rdt = 70%). Celui-ci s'isomérise en **15b** en l'absence de catalyseur et ce d'autant plus vite que la température est plus élevée, ce qui tend à montrer que l'on est en présence d'atropoisomères biaryliques (vraisemblablement pontés). L'examen du spectre de RMN de l'isomère **15a**, dans la région  $\delta$  2.4–3.4 ppm, met en évidence deux méthylènes présentant chacun un couplage géminial de constantes  $J_{AB} = 11.5$  Hz et  $J_{CD} = 13.5$  Hz compatibles avec un système cyclique rigide.<sup>14</sup> De plus, les différences importantes ( $\nu_A - \nu_B$  ca 30 Hz;  $\nu_C - \nu_D$  ca 28 Hz) entre les fréquences des protons de chaque méthylène sont dues à l'anisotropie créée par le méthoxycarbonyle, dont l'influence ne s'exerce que sur un seul proton du couple considéré. D'autre part, soumis à l'action de l'hexaméthylsilylamidure de sodium au reflux du toluène, l'aldéhyde diester **7** conduit uniquement au composé **16** (rdt: 30–60%, deux épimères).

Les différents échecs décrits ci-dessus nous ont conduit à utiliser l'aldéhyde lactone **17**, qui a fait l'objet d'une synthèse dans notre laboratoire,<sup>1</sup> et qui serait susceptible de conduire à la structure BBCOD cherchée selon le schéma décrit Fig. 3. Une telle voie

d'accès suppose la fonctionnalisation de la position 5, laquelle s'avère réalisable d'après les résultats décrits par Kende<sup>15</sup> dans un cas similaire et, tout récemment, lors de la synthèse asymétrique de la (–) stéganacine effectuée par Koga.<sup>16</sup> En utilisant l'hexaméthylsilylamidure de lithium (LHDS) comme agent basique,<sup>2</sup> l'hydroxyalkylation intramoléculaire cinétiquement contrôlée du composé **17** est totale au bout d'une minute à 20°. Après acidification, on isole un mélange équimoléculaire amorphe de deux diastéréoisomères **18a** et **18b**, séparable par chromatographie. Le produit de tête **18a** et le produit de queue **18b** possèdent des caractéristiques spectroscopiques (IR et RMN) compatibles avec la structure attendue. Cependant, contrairement à ce que nous avons observé dans la série du podorhizol,<sup>2</sup> ces deux diastéréoisomères présentent pour le proton H8 des déplacements chimiques voisins (**18a**:  $\delta$  4.6 ppm;  $J_{7,8}$  ca 10 Hz; **18b**:  $\delta$  4.71 ppm,  $J_{7,8}$  ca 2 Hz). Le caractère isomérique des alcools **18a** et **18b** est d'ailleurs confirmé par oxydation de Jones, laquelle, effectuée indifféremment sur l'un ou l'autre de ces alcools, fournit un produit unique, qui est l'énol **19**.

Dans le but d'accéder aux différents représentants de la série des stéganes, les alcools **18a** et **18b** ont été séparément soumis à une hydrogénéolyse qui ne s'effectue avec de bons rendements que dans des

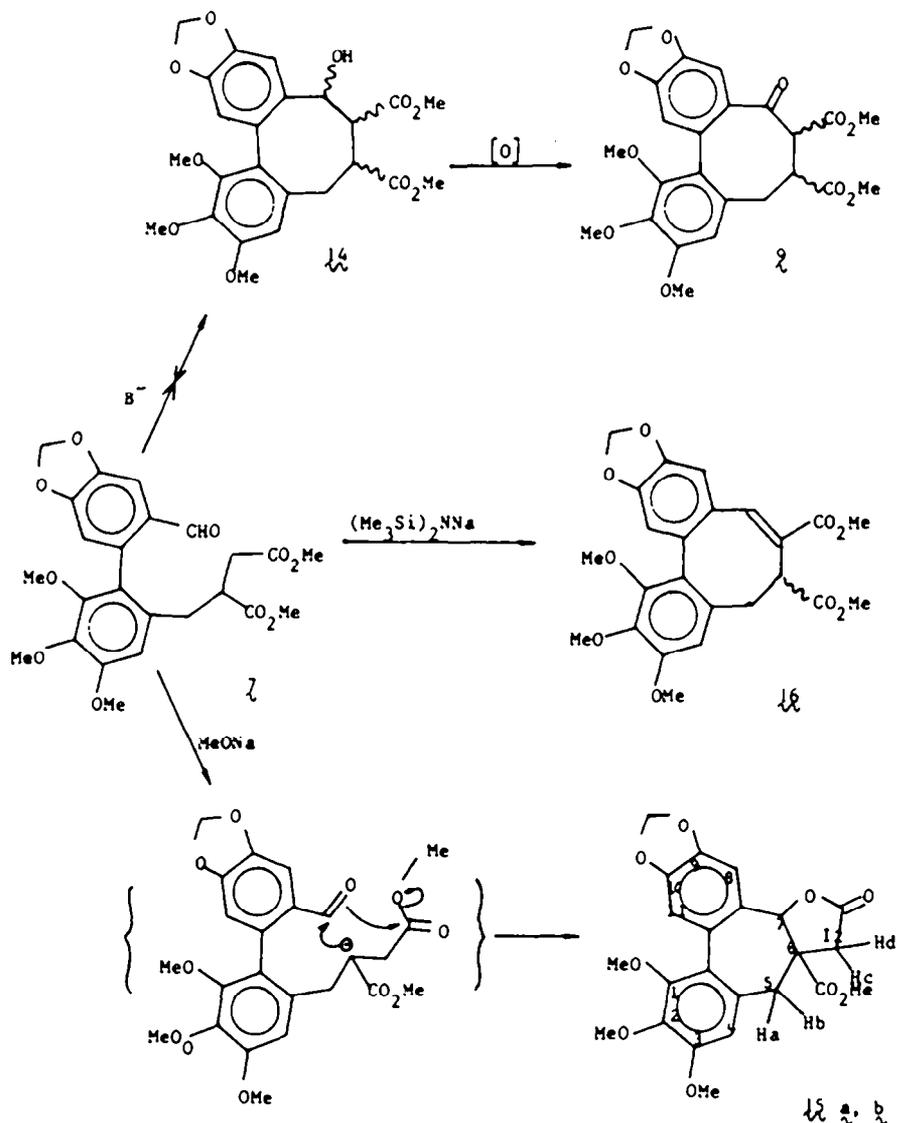
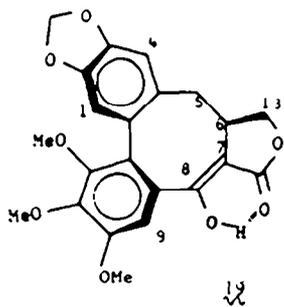


Fig. 2.



Scheme 4.

conditions drastiques ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{HClO}_4/\text{Pd-C}$  à  $60^\circ$  pendant 24 h). Dans ces conditions, l'alcool **18a** a fourni le composé **20a**, tandis que l'alcool **18b** a fourni le composé **20b**, différent du premier. Dans le cas particulier de l'alcool **18a**, on a pu isoler au cours d'hydrogénolyses infructueuses, le trifluoroacétate **21** correspondant, identique avec celui obtenu lors d'une expérience témoin effectuée en traitant l'alcool **18a**

par  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{HClO}_4$ , en l'absence d'hydrogène et de catalyseur.

#### ELUCIDATION DE LA STRUCTURE DES STÉGANOÏDES

Nous utiliserons ici la terminologie couramment utilisée dans la série de la podophyllotoxine. Le groupement méthylène en position 6 étant pris comme référence et représenté en position  $\beta$  (Fig. 3, structure 2), appartient à la série *normale* des composés dont la configuration relative est analogue à celle des produits naturels. Le préfixe *iso* se rapporte aux composés dont le biaryle est de configuration opposée à celle des produits naturels. Le préfixe *picro* est adopté dans le cas où la jonction de la lactone est *cis*, et le préfixe *épi* pour les composés dont les substituants en position 5 et 8 sont en *cis* par rapport au groupement de référence.

L'examen des modèles de Dreiding montre que la rotation autour de la liaison biaryle ne peut avoir lieu que si la jonction de la lactone est *cis*.<sup>10</sup> Par chauffage,

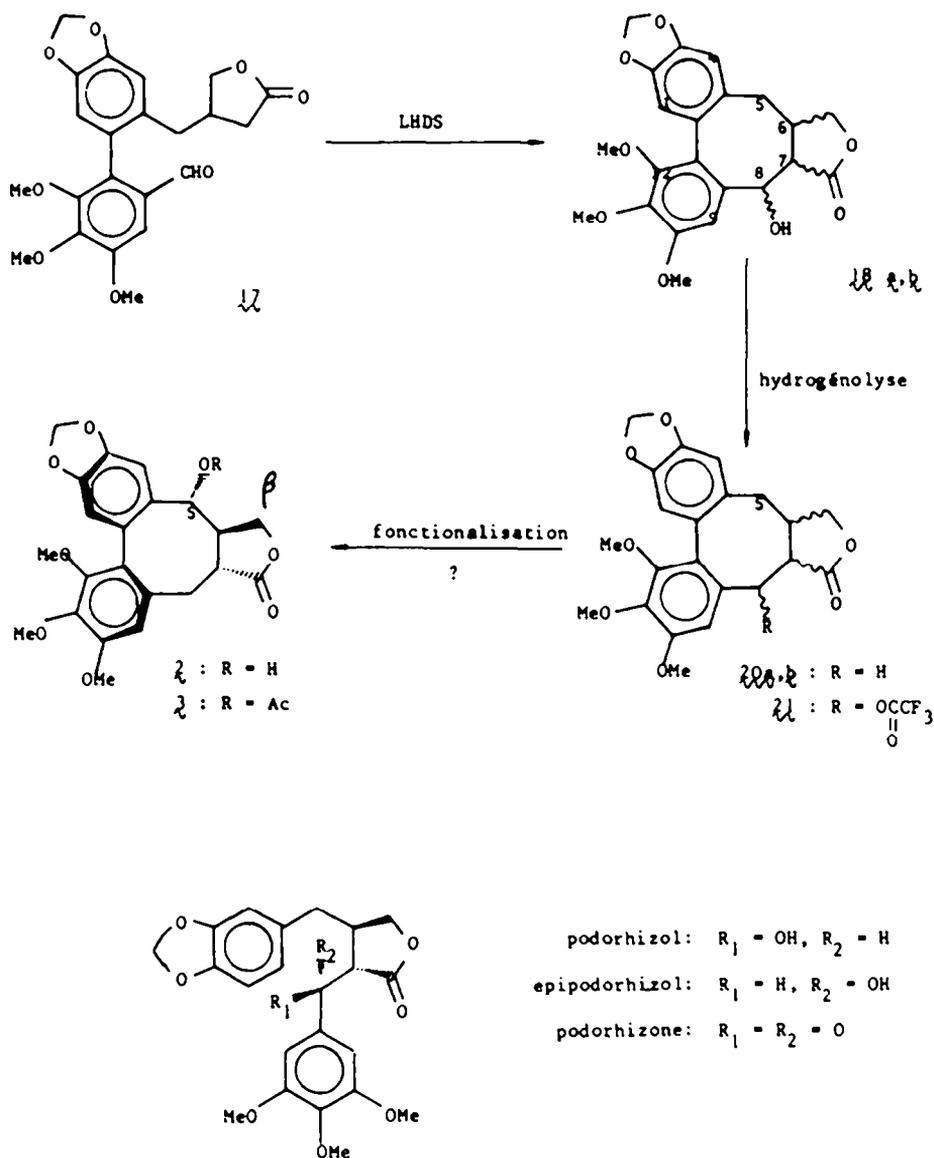


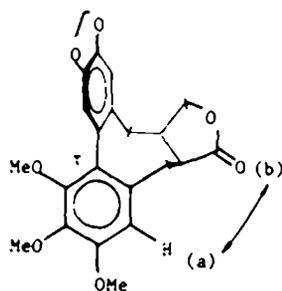
Fig. 3.

sans solvant, à 230° pendant 15 min, l'alcool 18a s'isomérise partiellement en un composé 18c, différent de 18b, non isolé en raison des difficultés chromatographiques rencontrées. Dans les mêmes conditions, l'alcool 18b fournit partiellement un quatrième diastéréoisomère 18d différent des trois précédents. Ces isomérisations thermiques, certainement dues à des rotations autour de la liaison biaryle (atropoisomérisation) nous amènent à conclure que nous sommes en présence de quatre diastéréoisomères appartenant à la série *picro*. De ce fait, et contrairement à ce qui se passe dans la série du podorhizol, la stéréochimie de l'hydroxyalkylation est déterminée par la rigidité des structures en présence.

Les alcools 18a et 18b n'étant pas épimères thermiques différent nécessairement par la stéréochimie de l'hydroxyle benzylique en position 8. L'examen des modèles de Dreiding de la série *picro* montre que dans deux des diastéréoisomères de 18 le proton H8 est

dans la même situation que le proton correspondant du podorhizol, et en particulier, se trouve à proximité du carbonyle lactonique. Par contre, pour les deux autres stéréoisomères de 18, le proton H8 est très éloigné du carbonyle lactonique, de même que le proton correspondant dans l'épipodorhizol. Or, les protons H8 de 18a et 18b ont respectivement pour déplacements chimiques  $\delta$  4.6 ppm ( $J$  ca 9 Hz) et  $\delta$  4.7 ppm ( $J$  ca 10 Hz), valeurs comparables à celles du proton carbinolique de l'épipodorhizol ( $\delta$  4.82 ppm,  $J = 6.5$  Hz). D'autre part, le proton H8 de 18c et 18d résonne à  $\delta$  5.3 ppm ( $J = 2$  Hz), ce déplacement chimique anormalement élevé étant identique à celui observé pour le podorhizol.<sup>2</sup> Par conséquent, nous pouvons affirmer que les composés (18a + 18b) sans attribution plus précise à ce stade sont le picrostéganol-8 et l'épi-isopicrostéganol-8.

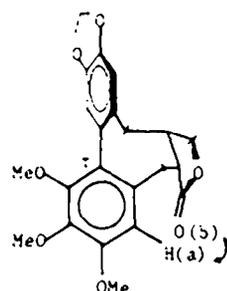
Par chauffage, les composés 20a et 20b s'interconvertissent l'un dans l'autre, confirmant ainsi

Picrostégane 20a $\tau \sim 65^\circ$ H(a)  $\delta$  6,73 ppm $\overline{ab} = 4,5 \text{ \AA}$  $F = 186,5-187^\circ$ 

Rigide

Rotation possible

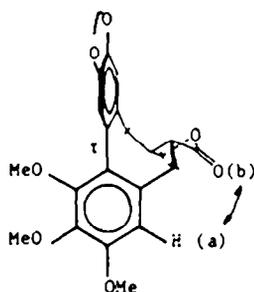
Inactif (rac.)

Isopicrostégane 20b $\tau \sim 65^\circ$ H(a)  $\delta$  7,07 ppm $\overline{ab} = 2,05 \text{ \AA}$  $F = 179-181,5^\circ$ 

Rigide

Rotation possible

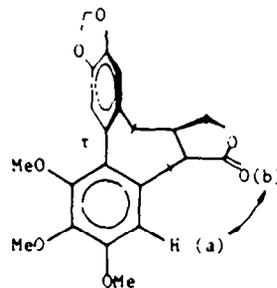
Antitubuline \*\*\* (rac.)

Stégane 20d $\tau \sim 80^\circ$ H(a)  $\delta$  6,64 ppm $\overline{ab} = 3 \text{ \AA} \text{ à } 5 \text{ \AA}$  $F = 142-144^\circ$ 

Flexible

Rotation impossible

Antitubuline + (rac.)

Isostégane 20c $\tau \sim 65^\circ$ H(a)  $\delta$  6,70 ppm $\overline{ab} = 4,1 \text{ \AA}$  $F = 172-174^\circ$ 

Rigide

Rotation impossible

Inactif (rac.)

Fig. 4.

qu'ils diffèrent au moins par l'atropoisométrie du biaryle, et qu'il en est de même pour les précurseurs 18a et 18b.

L'examen des modèles de Dreiding montre que, parmi les quatre stéganes diastéréoisomères 20 possibles, seul l'isopicrostégane 20b présente la particularité d'avoir le proton aromatique H9 distant seulement d'environ 2 Å de l'oxygène du carbonyle lactonique, alors que cette distance est d'environ 4,5 Å pour les trois autres diastéréoisomères (Fig. 4). De fait, le diastéréoisomère 20b présente, pour le proton H9, un déplacement vers les bas champs de 0,4 ppm par rapport au proton correspondant de l'autre isomère 20a, ce qui ne peut s'expliquer que par la proximité du carbonyle.

Nous pouvons en déduire que nous sommes en présence de l'isopicrostégane 20b et du picrostégane 20a, et que les quatre alcools 18 isomères sont respectivement le picrostéganol-8 18a, l'épi-isopicrostéganol-8 18b, l'isopicrostéganol-8 18c et l'épipicrostéganol-8 18d (Fig. 5). Indépendamment de ce travail, une étude par diffraction X a permis de confirmer la configuration relative de l'épi-isopicrostéganol-8 20b.<sup>15</sup>

Dans le but d'accéder à une lactone à jonction *trans*, les picrostéganes précédents ont été traités en milieu alcalin (NaOH/eau/éthanol) (Fig. 5). Dans ces conditions, après acidification, le picrostégane 20a se retrouve inchangé, tandis que l'isopicrostégane 20b se transforme en un troisième diastéréoisomère existant

sous deux formes allotropiques, et identifié à l'isostégane 20c, par comparaison avec un échantillon authentique fourni par Schlessinger.<sup>16</sup>

L'isostégane 20c, soumis à des conditions d'isomérisation thermique (15 mn à 230° sous argon) se retrouve inchangé. Conformément à ce qui a été antérieurement annoncé,<sup>16</sup> la lactone en jonction *trans* provoque la "verrouillage" de la structure BBCOD, rendant difficile l'accès au stégane 20d par atropoisomérisation du biaryle initialement en position *iso*.

Le stégane 20d a été obtenu indifféremment par hydrogénolyse du ( $\pm$ ) stéganol 2 ou la ( $\pm$ ) stéganacine 3, préparés selon la littérature<sup>16</sup> à partir de la ( $\pm$ ) stéganone 1.<sup>16,17</sup>

Pour permettre leur comparaison, les caractéristiques physiques et géométriques importantes des quatre diastéréoisomères 20a à 20d du stégane sont réunies dans la Fig. 4, ainsi que leur activité dans le test d'inhibition de la polymérisation de la tubuline.<sup>17</sup>

#### TENTATIVES DE FONCTIONNALISATION DU PICROSTÉGANÉ 20a EN POSITION 5

Au cours de sa synthèse de la ( $\pm$ )-stéganone 1, Kende est parvenu à oxyder sélectivement la position 5 d'un BBCOD intermédiaire,<sup>18</sup> mais nos tentatives d'oxydation du picrostégane 20a dans des conditions analogues (NBS/CCl<sub>4</sub> ou dioxane/hv ou peroxyde de benzoyle) n'ont pas fourni les résultats escomptés. Toutefois, plus récemment, après isomérisation de l'isostégane (20c) en stégane (20d), Koga a pu transformer ce dernier en stéganacine (3);<sup>16,18</sup> la synthèse des picrostéganes, eux-mêmes précurseurs de l'isostégane (20c), constitue donc une synthèse formelle de la ( $\pm$ )-stéganacine (3).

#### CONCLUSION

L'optimisation de la réaction d'Ullmann dissymétrique suivie d'une  $\alpha$ -hydroxyalkylation du diphenyl aldéhyde lactone intermédiaire nous a permis de construire le squelette bisbenzocyclooctadiène avec des rendements élevés. Cette méthode d'accès, générale et stéréospécifique, constitue une approche vers la synthèse de l'ensemble des lignanes du groupe de la stéganacine, des gomisines, de leurs congénères et analogues.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 257. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur les appareils suivants: Varian A 60, Hitachi R 24, Jeol MH 100 et Cameca 250. La référence interne est le tétraméthylsilane; l'échelle des déplacements chimiques est exprimée en unités  $\delta$ . Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Varian, modèle MAT 311. Les analyses élémentaires ont été confiées au Centre de Microanalyse du C.N.R.S. (I.C.S.N., Gif-sur-Yvette). Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un microscope à point de fusion Zeiss. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées à l'aide de plaques Merck prêtes à l'emploi avec indicateur de fluorescence. Les chromatographies "préparatives" ont été

effectuées sous pression (1 à 3 bars) à l'aide de gel de silice Merck de type Si 60.

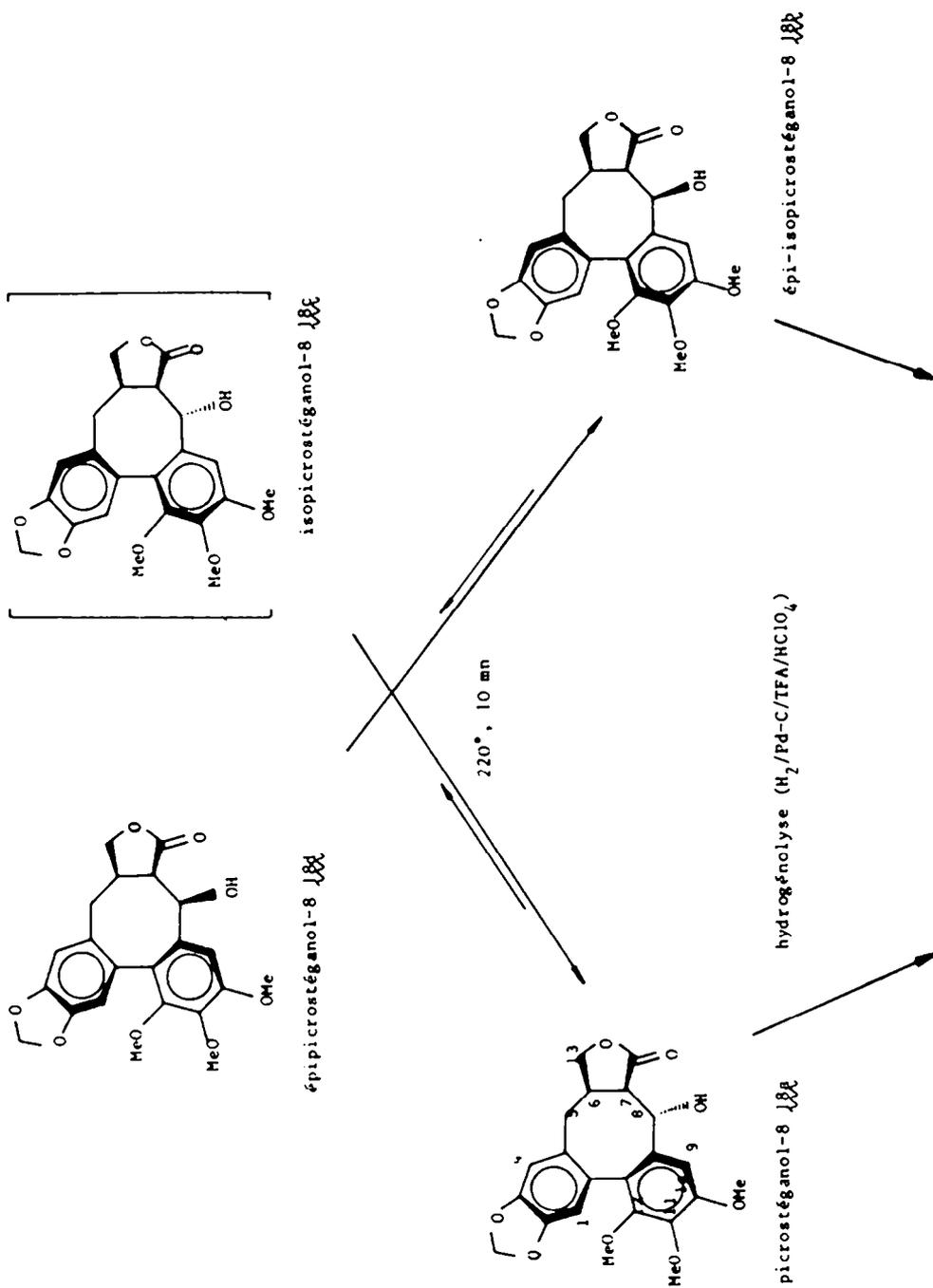
*Cyano - 2' (bis - méthoxycarbonyl - 2,3 propyl - 1) - 6 méthylènedioxy - 4',5' triméthoxy - 2,3,4 biphenyle (8)*

Le mode opératoire s'inspire de celui utilisé par Kissman pour préparer des nitriles aromatiques.<sup>11</sup>

Dans un tricol de 50 cm<sup>3</sup> équipé d'un réfrigérant muni d'une garde à mercure, d'une entrée de gaz, d'une ampoule à addition à rétablissement de pression et d'une agitation magnétique, on place de la *N,O - bis - (trifluoroacétyl)hydroxylamine* (1.26 g, 5.6 mmol), (fraîchement préparée selon la méthode de Pomeroy<sup>19</sup>), dans le benzène anhydre (10 cm<sup>3</sup>). Tout en agitant, et sous courant d'azote, on ajoute à l'aide de l'ampoule 0.76 g (1.6 mmol) de formyl-2' (*bis - méthoxycarbonyl - 2,3 propyl - 1) - 6 méthylènedioxy - 4',5' triméthoxy - 2,3,4 biphenyle* 7,<sup>2</sup> dans le benzène anhydre (10 cm<sup>3</sup>). Après avoir porté le mélange au reflux pendant 5 h sous courant d'azote, on l'abandonne une nuit à TA. La solution benzénique est lavée avec une solution d'HCl N/10 (2 x 10 cm<sup>3</sup>), et avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis séchée (MgSO<sub>4</sub>) et concentrée sous PR à TA. Le produit brut obtenu (0.750 g, 99.5%) est chromatographié sur gel de silice (rapport 30/1), en utilisant un mélange C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/AcOEt 20/1 comme éluant, ce qui fournit le nitrile 8 (0.590 g, 78%) sous la forme d'une huile incolore peu mobile qui ne présente qu'une seule tache en CCM. SM Calc. (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>): 471.1529; Tr.: 471.1532; IR  $\nu_{\max}$  (CCl<sub>4</sub>): 2840, 2230, 1740, 1600, 1510, 1485, 1245 et 1040 cm<sup>-1</sup>; RMN (CCl<sub>4</sub>),  $\delta$  7.06 (1H, s) H3'; 6.68 et 6.65 (1H, 2s) et 6.54 (1H, 1s), H5 et H6'; 6.07 (2H, s) OCH<sub>2</sub>O; 3.85 et 3.80 (6H, 2s) OCH<sub>3</sub>; 3,4; 3.68 (3H, s) OCH<sub>2</sub>; 3.54 (6H, s) CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 2.2 à 3.10 (5H, m) H aliph.

*Cyclisation du (bis - méthoxycarbonyl - 2,3 propène - 1 yl - 1) - 6 méthoxycarbonyl - 2 méthylènedioxy - 4',5' triméthoxy - 2,3,4 biphenyle (trans) (11) en dibenzocoumarine (13)*

Dans un tricol de 50 cm<sup>3</sup>, équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant muni d'une garde à mercure, d'une entrée de gaz et d'une ampoule à rétablissement de pression, on place du *tertio*-butylate de potassium (132 mg, 1.15 mmol) dans de l'éther anhydre (5 cm<sup>3</sup>). Tout en agitant sous courant d'azote, on ajoute à l'aide de l'ampoule une solution de triester éthylénique 11<sup>1</sup> (145 mg, 0.289 mmol), et la suspension rouge-tomate ainsi obtenue est portée au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, la réaction est bloquée par addition d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 8% (2 cm<sup>3</sup>) et le mélange est dilué avec 5 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase étherée est séparée et la phase aqueuse résiduelle est extraite avec AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées (H<sub>2</sub>O), séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées sous PR à TA, abandonnant ainsi un produit brut amorphe (135 mg). Ce dernier est mis en solution dans du méthanol (30 cm<sup>3</sup>) et du benzène sec (30 cm<sup>3</sup>), et placé dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>, muni d'un réfrigérant et d'une garde à CaCl<sub>2</sub>. Ensuite, pour catalyser l'estérification, on ajoute du BF<sub>3</sub>/MeOH (1.2 mmol) selon la méthode de Hallas,<sup>20</sup> et le mélange réactionnel est porté au reflux une nuit. Après refroidissement et dilution avec du benzène (50 cm<sup>3</sup>), la phase organique est rendue neutre par lavage avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, lavée (H<sub>2</sub>O) et séchée (MgSO<sub>4</sub>). Après évaporation du solvant sous PR à TA, on obtient un produit brut (110 mg) que l'on chromatographie sur gel de silice (rapport 50/1) en utilisant un mélange C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/AcOEt (10/1) comme éluant. On isole ainsi, dans la fraction de tête, des cristaux jaune-vert de dibenzocoumarine 13 (43 mg, 35.5%). F = 240-247°C (benzène/éther); Calc. (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>): C, 63.01; H, 4.14; Tr.: 62.55; H, 4.47%; SM Calc. (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>): 438.0951; Tr.: 438.0947; IR  $\nu_{\max}$  (Nujol): 1735, 1600, 1560 et 1500 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  9.00 (1H, s) Ha; 7.97 (1H, s) Hb; 7.05 et 6.57 (2H, 2s) Hc et Hd; 6.20 (2H, s) OCH<sub>2</sub>O; 4.08, 4.03, 4.00 et 3.97 (12H, 4s) OCH<sub>3</sub> et CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.



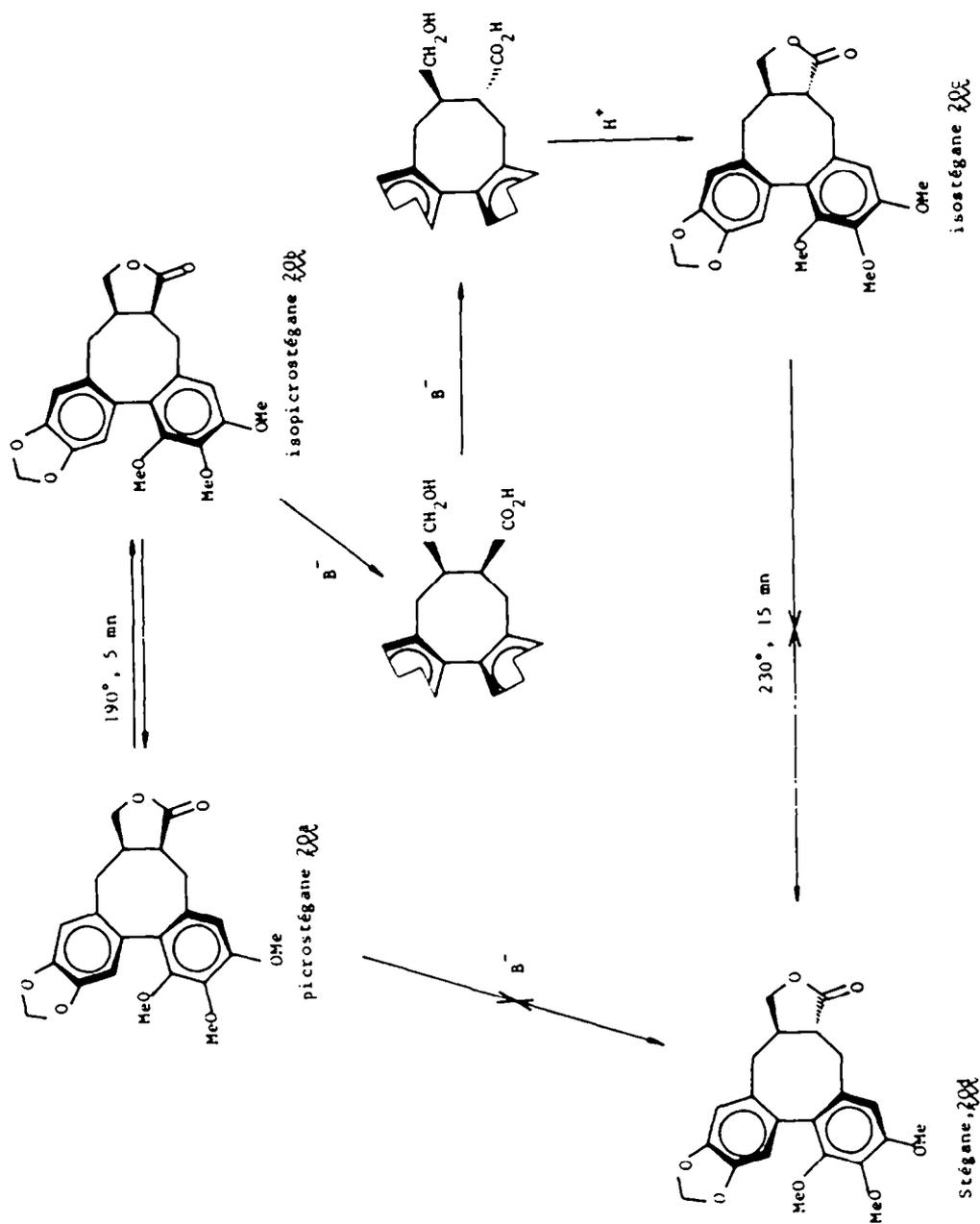


Fig. 5.

*Carboxyméthyl - 6 dihydro - 6,7 hydroxy - 7 méthoxy-carbonyle - 6 méthylènedioxy - 9,10 triméthoxy - 1,2,3 5H - dibenzo[a,c]cycloheptène  $\gamma$ -lactone (15).*

On ajoute à 25° sous azote une solution toluénique (20 ml) de l'aldéhyde diester 7 (850 mg, 1.79 mmol) à une solution méthanolique (1 ml) de méthylate de sodium (97 mg, 1.8 mmol), puis l'ensemble est porté 2 h au reflux. Après refroidissement, on acidifie (HCl N), sèche et évapore la phase organique. Le verre jaune pâle obtenu, trituré dans le mélange chloroforme-éther, laisse déposer des prismes jaunes de l'isomère 15a, F = 205-207° (110 mg). Le filtrat, qui montre la présence de composés polaires en CCM est évaporé à sec et le résidu (660 mg) est dissous dans le méthanol anhydre (5 ml), puis traité par 1 ml du complexe BF<sub>3</sub>-MeOH (commercial) et porté 2 h au reflux. Après refroidissement, on neutralise par une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée et on extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée puis évaporée à sec. Par trituration du résidu vitreux dans le mélange CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O, on obtient des prismes jaunes pâles (350 mg), F = 205-207°, de 15a. Rendement total: 460 mg, 54%. Le résidu des eaux-mères (120 mg) est ensuite chromatographié sur silice (15 g) avec un mélange C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/AcOEt. Après élimination de deux fractions de tête (5 mg + 3 mg), contenant des composés lactoniques (d'après l'IR) et que nous n'avons pas identifiés, nous avons obtenu dans les fractions suivantes 65 mg du composé 15a, F = 205-207°. Les filtrats provenant de la cristallisation de ces dernières fractions montrent en CCM la présence de 15a et d'un composé de Rf plus élevé qui est probablement son atropoisomère 15b. Par cristallisations successives, dans le mélange CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O, des résidus provenant des filtrats précédents, on isole uniquement 15a (quantité totale obtenue: 595 mg, soit un rendement global de 70%). Il apparaît que la cristallisation déplace l'équilibre dans le sens 15a → 15b, puisque le composé 15b n'a pu être isolé à l'état pur.

Par recristallisation dans le mélange Et<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> du solide F = 205-207°, on obtient des cristaux macclés blancs de 15a, F = 209-210°, de pureté analytique.

#### Isomérisation de 15a en 15b

Les observations précédentes semblent indiquer que 15a s'isomériser en 15b sur la silice (au cours de la chromatographie), on dissout un échantillon de 15a cristallisé dans le minimum de CDCl<sub>3</sub> à froid. Après avoir vérifié par la RMN et la CCM que ce composé est pur, on porte la solution à ébullition pendant 15 mn. Après refroidissement, on observe en CCM, en plus de 15a, l'apparition d'un deuxième composé de Rf égal à celui du composé 15b ci-dessus.

**Composé 15a.** F = 209-210° (Et<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub>); Calc. (C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>): C, 62.46; H, 4.97; O, 32.56; Tr.: C, 62.63; H, 5.09; O, 32.42%; SM Calc. (C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>): 442.1264; Tr.: 442.1262; IR  $\nu_{\max}$  (Nujol): 1770, 1735, 1593, 1250 et 1080 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  7.080 et 6.857 (2H, 2s) H4 et H8; 6.523 (1H, s) H11; 6.065 et 6.061 (1H, d, J<sub>AB</sub> = 1.3 Hz), 6.036 et 6.031 (1H, d, J<sub>AB</sub> = 1.3 Hz) OCH<sub>2</sub>O; 5.561 (1H, s) H7; 3.914, 3.886, 3.802 et 3.565 (12H, 4s) OCH<sub>3</sub>; 3.154 et 3.081 (1H, d, J<sub>AB</sub> = 17.5 Hz) H<sub>A</sub> de CH<sub>2</sub>O; 3.007 et 2.952 (1H, d, J<sub>CD</sub> = 13 Hz) H<sub>C</sub> de ArCH<sub>2</sub>; 2.734 et 2.664 (1H, d, J<sub>AB</sub> = 17.5 Hz) H<sub>B</sub> de CH<sub>2</sub>CO; 2.581 et 2.526 (1H, d, J<sub>CD</sub> = 13 Hz) H<sub>D</sub> de ArCH<sub>2</sub>.

**Atropoisomère 15b.** RMN (CDCl<sub>3</sub>) (signaux obtenus par "différence" entre un spectre du mélange 15a + 15b et un spectre de 15a pur),  $\delta$  6.87 et 6.85 (2H, 2s) H4 et H8; 6.45 (1H, s) H11; 5.65 (1H, s) H5.

*Dihydro - 5,6 méthylènedioxy - 10,11 triméthoxy - 1,2,3 dibenzo[a,c]cyclooctène dicarboxylate - 6,7 de diméthyle (16)*

On ajoute, sous azote, à 100° de l'hexaméthyl-disilylamidure de sodium commercial (1.015 g, 4 équ.) à une solution agitée de l'aldéhyde diester 7 (970 mg) dans le toluène (50 ml). L'ensemble est porté au reflux 5 mn, puis la solution orangée obtenue est refroidie à 0°, lavée avec HCl

à 10% (3 × 10 ml), puis extraite avec du NaHCO<sub>3</sub> aq. sat. (3 × 15 ml), lavée à la saumure et séchée (MgSO<sub>4</sub>). Après évaporation de la solution organique, on obtient un verre jaune (214 mg, 23%) qui ne présente qu'une seule tache en CCM, et qui est identifié au composé 16. La phase aqueuse bicarbonatée est acidifiée (HCl 10%) à pH 1, puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à la saumure, séchée et évaporée. Le résidu acide obtenu (580 mg) est estérifié par le méthanol (10 ml) en présence de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré (0.5 ml) (reflux, 3 h). Après les traitements habituels, on obtient un verre jaune pâle (450 mg) qui est chromatographié sur gel de silice (18 g) avec C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/AcOEt 8:1. La fraction de tête (130 mg), qui se présente sous la forme d'un verre incolore, ne donne qu'une seule tache en CCM. Ce composé a été identifié à 16 (même R<sub>f</sub>, mêmes spectres IR et de RMN). Rendement global: 37%. La RMN indique la présence de deux épimères dont l'un est largement majoritaire (90/10). IR  $\nu_{\max}$  (CCl<sub>4</sub>): 2944, 1733, 1706, 1638, 1591, 1478, 1240, 1219 et 1037 cm<sup>-1</sup>; RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (épimère majoritaire),  $\delta$  7.93 (1H, s); 6.84, 6.70 et 6.45 (3H, 3s) H arom.; 5.40 (1H, s) OCH<sub>2</sub>O; 4.48 (1H, dd, J<sub>AX</sub> = 8 Hz, J<sub>BX</sub> = 11 Hz); 3.72, 3.48, 3.42, 3.38 et 3.32 (15H, 5s) OCH<sub>3</sub>.

*Picrostéganol - 8 (18a) et épi - isopicrostéganol - 8 (18b)*

On ajoute à 25° sous azote et en agitant mécaniquement une solution benzénique de l'aldéhyde-lactone 17<sup>1</sup> (2 g, 4.8 mmol/20 ml) à une solution d'hexaméthyl-disilylamidure de lithium (20 mmol) dans l'hexane (17.5 ml). En quelques secondes apparaît un important précipité blanc. Au bout de 5 mn, on refroidit rapidement à -25°, on ajoute de l'HCl commercial à 30%, refroidi à -25°, tout en agitant vigoureusement pendant 10 mn. Ensuite, on sépare la phase organique puis on extrait la suspension aqueuse résiduelle à l'aide de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 40 ml). Les phases organiques sont réunies, lavées au NaHCO<sub>3</sub> à 5%, à la saumure, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et enfin sont évaporées à sec, abandonnant un solide blanc amorphe, pulvérulent (1.97 g, 98%). La CCM du produit obtenu présente deux tâches de composés polaires, avec une trace d'un produit de R<sub>f</sub> voisin de celui du produit de départ 17. Le mélange précédent des alcools 18a et 18b est chromatographié sous pression (2 bars) sur gel de silice (200 g), en utilisant un gradient de polarité (allant de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 70/1). On analyse les éluats par CCM à haute vitesse et les fractions de tête, qui contiennent 18a, sont rassemblées et évaporées, le résidu jaune pâle obtenu est dissous dans le minimum d'éthanol bouillant et la solution est abandonnée 24 h à TA. On opère de même avec les fractions de queue qui contiennent essentiellement le composé 18b. La solution alcoolique de la fraction de tête laisse déposer des aiguilles translucides, F = 193.5-194.5° de l'alcool 18a (760 mg, 38%), tandis que la solution de la fraction de queue abandonne des monocristaux prismatiques incolores, F = 195-196°, de l'alcool 18b (680 mg, 34%). Les cristaux de 18a et 18b donnent séparément une seule tache en CCM dans deux systèmes de solvants (toluène/acétate de méthyle et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Les monocristaux de 18b sont triés au microscope polarisant et mesurés au micromètre oculaire. Ceux qui ne présentent pas de macles visibles et possèdent des dimensions de (0.1 à 0.5 × 0.1 à 0.5 × 0.5 à 1) mm<sup>3</sup> sont conservés en présence de solvant et envoyés au laboratoire de radiocristallographie.<sup>15</sup>

**Picrostéganol - 8 (18a).** F = 193.5-194.5° (Ethanol); Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>): C, 63.79, H, 5.31, O, 30.90; Tr.: C, 63.81, H, 5.46, O, 31.22%; SM Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>): 414.1314; Tr.: 414.1305; IR  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 3500, 2980, 1752, 1599, 1484, 1409, 1143, 1110 et 1032 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  7.18 (1H, s) H9; 6.83 (1H, s) H4; 6.57 (1H, s) H1; 6.03 (2H, m) OCH<sub>2</sub>O; 4.60 H8 (déplacé par D<sub>2</sub>O); 4.70 à 4.08 (3H, m) H8 et CH<sub>2</sub>O; 3.97 et 3.92 (6H, 2s) OCH<sub>3</sub>; 10, 11; 3.70 (1H, d, J = 1.5 Hz) OH (disparaît avec D<sub>2</sub>O); 3.62 (3H, s) OCH<sub>3</sub>; 12; 3.80 à 2.20 (4H, m) H aliph.

**Épi-isopicrostéganol - 8 (18b).** F = 195-196° (Ethanol); Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>): C, 63.79, H, 5.31, O, 30.90; Tr.: C, 63.50, H, 5.25, O, 30.77%; SM Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>): 414.1314; Tr.:

414.1305; IR  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 3520, 2940, 1753, 1599, 1484, 1410, 1328, 1107 et 1040 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  7.22 (1H, s) H arom.; 6.73 (2H, s) H arom.; 5.98 (2H, m) OCH<sub>2</sub>O; 4.70 (1H, d,  $J_{1,2} = 4$  Hz) H<sub>8</sub>; 3.93 et 3.88 (6H, 2s) OCH<sub>3</sub>, 10, 11; 3.58 (3H, s) OCH<sub>3</sub>, 12; 3.32 (1H, dd,  $J_{7,8} = 4$  Hz) H<sub>7</sub>; 3.0 à 2.3 (3H, massif) H aliph.

#### Epicrostéganol-8 (18d)

On place dans un petit tube de pyrex de l'épi-isopicrostéganol-8 (18b) (200 mg) et on chauffe sous argon à 225° pendant 10 min. La CCM montre trois taches: l'une de R<sub>f</sub> identique à celui du produit de départ, la deuxième de R<sub>f</sub> un peu plus grand; la troisième tache, qui correspond à la migration la plus rapide est très peu importante. Le mélange est séparé par chromatographie "préparative" sous pression (sur silice) en utilisant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme éluant; on isole trois fractions. La fraction de tête, par évaporation, laisse un résidu vitreux (< 5 mg, une seule tache en CCM), et qui présente deux bandes d'absorption à 1775 cm<sup>-1</sup> (lactone  $\alpha\beta$ -insaturée) et à 1665 cm<sup>-1</sup> (liaison double éthylénique). Ce résidu n'a pas été davantage caractérisé. La deuxième fraction est évaporée à sec et le résidu est dissous à chaud dans le minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On ajoute ensuite quelques gouttes d'éthanol et on laisse reposer à 25°. La solution abandonne rapidement des plaques translucides maciées (55 mg), F = 215–220°, d'epicrostéganol-8 (18d). Traitée de la même façon, la fraction de queue fournit 120 mg de cristaux, F = 193–195° identiques (IR) à l'alcool 18b de départ.

Epicrostéganol-8 (18d), F = 215–220° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éthanol); SM Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>): 414.1314; Tr.: 414.1305; IR  $\nu_{\max}$  (Nujol): 3440, 1777, 1600, 1485, 1223, 1147 et 1040 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  6.80 (1H, s) H arom.; 6.57 (2H, s) H arom.; 6.02 (2H, m) OCH<sub>2</sub>O; 5.30 (1H, d,  $J \approx 3$  Hz) H<sub>8</sub>; 4.40 à 4.0 (2H, m) CH<sub>2</sub>O; 3.93 (6H, s) OCH<sub>3</sub>, 10, 11; 3.60 (3H, s) OCH<sub>3</sub>, 12.

#### Stéguen-7 ol-8 (19)

(1) Préparation à partir du picrostéganol-8 (18a). On dissout l'alcool 18a (100 mg) dans de l'acétone purifiée (2 ml) et refroidit à 0°. On ajoute ensuite, goutte à goutte, sous agitation, du réactif de Jones (CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) jusqu'à coloration orangée persistante. On laisse revenir à température ambiante pendant 30 min. On ajoute 0.2 ml d'isopropanol, agit 5 min, dilue par 5 ml d'eau et on extrait le mélange par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution organique est lavée à la saumure puis séchée et évaporée. Le résidu jaune est repris par le minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et filtré sous pression à travers une courte colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); le filtrat est évaporé, et le résidu est repris par du benzène (1 ml). Au bout de 48 h à 10°, la solution abandonne des aiguilles blanches du composé 19, F = 207–209° (55 mg). Un second lot de cristaux (7 mg) est obtenu par concentration du filtrat. Rendement total: 62%.

(2) Préparation à partir de l'épi-isopicrostéganol-8 (18b). On traite l'alcool 18b (100 mg) dans les mêmes conditions que pour 18a. Après mise en solution du résidu final (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), on obtient 28 mg (28%) de cristaux blancs, F = 207–209°. Le filtrat analysé en CCM montre la présence de deux taches de R<sub>f</sub> très voisins dont l'une correspond à l'énol 19 attendu. Le filtrat est évaporé et le résidu est dissous dans le minimum de benzène. Au bout de 24 h, on obtient 25 mg de l'énol 19, F = 205–208°. En recommençant cette opération plusieurs fois de suite sur les filtrats successifs, on isole à chaque fois un lot supplémentaire d'énol 19, lequel est finalement obtenu avec un rendement global de 78%. On dissout un cristal du composé 19 dans 0.5 ml d'acétone et on ajoute une goutte de solution aqueuse de chlorure ferrique, ce qui entraîne l'apparition d'une coloration violacée intense caractéristique d'une fonction énol.

Stéguen-7 ol-8 (19), F = 207–209° (benzène); Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>): C, 64.10; H, 4.85; O, 31.05; Tr.: C, 63.89; H, 5.07; O, 30.95%. SM Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>): 412.1158; Tr.: 412.1158; IR  $\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3052, 1695, 1647, 1589, 1483,

1263, 1222, 1203 et 1032 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  11.28 (1H, s) H énolique; 6.97, 6.78 et 6.69 (3H, 3s) H arom.; 6.08 et 6.03 (2H, 2d) OCH<sub>2</sub>O; 4.68 à 4.0 (2H, m) CH<sub>2</sub>O; 3.93 (6H, s) OCH<sub>3</sub>, 10, 11; 3.61 (3H, s) OCH<sub>3</sub>, 12; 3.87 (1H, dd, A de ABX,  $J_{AB} = 14.5$  Hz,  $J_{AX} = 6.5$  Hz) ArCH<sub>2</sub>; 3.38 (1H, d, B de ABX,  $J_{AB} < 1$  Hz,  $J_{AB} = 14.5$  Hz) ArCH<sub>2</sub>.

#### Picrostégane (20a)

On dissout du picrostéganol-8 (18a) (200 mg) dans de l'acide trifluoroacétique (10 ml) et on ajoute du Pd sur charbon à 5% (200 mg), puis 0.2 ml d'HClO<sub>4</sub> concentré. On place ensuite le mélange à 40° sous pression d'hydrogène (2 bars) dans un appareil de Parr. Après 24 h, la suspension est filtrée et le catalyseur lavé à l'acide acétique. Le filtrat est ensuite concentré à 2 ml, et repris par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) puis agité pendant 15 min en présence de NaHCO<sub>3</sub> aq. sat. La solution organique est décantée, lavée à la saumure jusqu'à neutralité et séchée (MgSO<sub>4</sub>). Le produit brut (190 mg) est chromatographié sur une courte colonne de silice et élué (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) rapidement sous pression. La fraction de tête, qui est la seule recueillie est évaporée à sec et le résidu est dissous dans le mélange éther/hexane à chaud. Après repos à 20°, la solution laisse déposer des aiguilles incolores (164 mg, 85%), F = 183–186°, de picrostégane (20a). Une recrystallisation dans l'éther fournit un échantillon de pureté analytique: F = 185.5–187° (éther); Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>): C, 66.35; H, 5.52; Tr.: C, 66.25; H, 5.78%; SM Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>): 398.1365; Tr.: 398.1372; IR  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 2938, 1769, 1598, 1485, 1410, 1146, 1110 et 1025 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  6.78, 6.73 et 6.56 (3H, 3s) H arom.; 6.02 (2H, m) OCH<sub>2</sub>O; 4.40 à 4.0 (2H, m) OCH<sub>2</sub>; 3.91 (6H, s) OCH<sub>3</sub>, 10, 11; 3.61 (3H, s) OCH<sub>3</sub>, 12; 2.90 à 2.40 (6H, massif) H aliph.

#### Trifluoroacétoxy-8a picrostégane (21)

Une expérience-témoin est réalisée parallèlement à l'expérience précédente en l'absence d'hydrogène et de catalyseur, avec 50 mg de picrostéganol-8 (18a), 2.5 ml d'HO<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub> et 0.05 ml HClO<sub>4</sub>. Au bout de 24 h, la solution est reprise par 7.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et partagée en deux fractions. La première fraction est lavée à l'eau (3 x 3 ml), séchée et évaporée à sec. Traitée par l'éther, le résidu brun obtenu fournit 23 mg de cristaux blancs du trifluoroacétate 21, F = 202–208°; par recrystallisation dans le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, on obtient des cristaux F = 210–212°. La deuxième fraction est traitée de la même façon que le mélange provenant de la réaction d'hydrogénolyse précédente et fournit des cristaux du composé 18a de départ, F = 210–218° (IR, CCM).

Trifluoroacétoxy-8a picrostégane (21), F = 210–212° (éther/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>F<sub>3</sub>): C, 56.49; H, 4.12; Tr.: C, 56.78; H, 4.27%; IR  $\nu_{\max}$  (Nujol): 1795, 1774, 1594, 1486, 1462, 1213 et 1030 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  7.39, 6.84 et 6.80 (3H, 3s) H arom.; 6.04 (2H, m) OCH<sub>2</sub>O; 5.81 (1H, d,  $J = 3$  Hz) H<sub>8</sub>; 4.46 (1H, m) H<sub>A</sub> de CH<sub>2</sub>O; 4.08 (1H, d,  $J_{AB} = 9.5$  Hz) H<sub>B</sub> de CH<sub>2</sub>O; 3.94 (6H, s) OCH<sub>3</sub>, 10, 11; 3.63 (3H, s) OCH<sub>3</sub>, 12; 3.37 (1H, m) H<sub>7</sub>; 3.0 à 2.4 (3H, massif) H aliph.

#### Isopicrostégane (20b)

L'épi-isopicrostéganol-8 (18b) (500 mg) est hydrogénolysé de la même façon que son isomère 18a. Le produit brut de réaction est chromatographié sur gel de silice sous pression (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La fraction de tête (qui est la seule recueillie) est évaporée à sec; le résidu, repris par le minimum d'éther, fournit des cristaux sous forme d'aggrégats, F = 176–180°, (265 mg, 55%). Par recrystallisation dans l'éther, on obtient un échantillon d'isopicrostégane (20b) de pureté analytique. F = 179–181.5° (éther); Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>): C, 66.35; H, 5.52; Tr.: 66.08; H, 5.58%; SM Calc. (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>): 398.1365; Tr.: 398.1372; IR  $\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2938, 1598, 1484, 1410, 1151, 1139, 1106 et 1042 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  7.07, 6.77 et 6.75 (3H, 3s) H arom.; 5.98 (2H, m) OCH<sub>2</sub>O; 4.50 à 3.90 (2H, m) CH<sub>2</sub>O; 3.90 et 3.85 (6H, 2s) OCH<sub>3</sub>, 10, 11; 3.57 (3H, s) OCH<sub>3</sub>, 12; 3.40 à 2.30 (6H, massif) H aliph.

**Isomérisation thermique du picrostégane (20a)**

On chauffe du picrostégane (20a) (50 mg) à 190° sous argon pendant 5 mn. Après refroidissement, le résidu jaune pâle est repris par  $\text{CDCl}_3$ . L'examen en CCM et RMN de cette solution montre la présence du picrostégane (20a) et de l'isopicrostégane (20b) dans un rapport 1/2. Un second échantillon (50 mg) est traité dans les mêmes conditions pendant un temps plus long (45 mn). Le RMN montre la présence de 20a et 20b dans le même rapport 1/2. Les deux produits de réaction sont réunis (100 mg) et chromatographiés sur gel de silica (10 g), en utilisant le benzène comme éluant; on obtient ainsi trois fractions. La fraction de tête (une seule tache en CCM) est évaporée à sec; le résidu est repris par le minimum d'éther et laisse déposer des cristaux,  $F = 179-181^\circ$ , identiques (IR, Nujol, RMN) à l'isopicrostégane (20b). La fraction intermédiaire (minoritaire) est composée d'un mélange de 20a + 20b (RMN). La fraction de queue (une seule tache en CCM) est évaporée et le résidu est repris par le minimum d'éther. La solution obtenue abandonne rapidement des cristaux,  $F = 185-187^\circ$ , identiques au picrostégane (20a) (IR, Nujol, RMN).

**Isomérisation thermique de l'isopicrostégane (20b)**

On chauffe à 190°, sous argon, pendant 15 min, de l'isopicrostégane (20b) pur (50 mg). Le produit ambré est repris par  $\text{CDCl}_3$  et examiné en CCM et RMN. Il s'avère strictement identique (20a/20b = 1/2) au mélange issu de l'isomérisation thermique du picrostégane (20a).

**Isostégane (20c)**

On dissout de l'isopicrostégane (20b) (50 mg) dans de l'éthanol à 95° (25 ml), puis on ajoute en agitant 25 ml de soude normale. Un trouble apparaît puis disparaît au bout de 15 min. On prélève alors 1 ml de cette solution, on l'extrait par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml  $\times$  3) et on lave à la saumure (1 ml). La solution organique examinée en CCM, ne montre plus aucune trace de 20b. Cependant, on note l'apparition d'une tache de  $R_f$  très faible, qui est attribuée au produit d'ouverture de la lactone (acide isopicrostéganoïque). Le reste du mélange réactionnel ci-dessus est abandonné pendant 24 h à 25°, puis on acidifie jusqu'à pH 0 par HCl à 30% glacé. On agit pendant 1 h à 25°, puis on extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml  $\times$  4). La solution organique est lavée au  $\text{NaHCO}_3$  à 5%, puis à la saumure. Examinée en CCM, elle révèle une seule tache, de  $R_f$  légèrement supérieur à ceux de 20a et 20b. La solution organique est évaporée à sec et le résidu est repris par l'éthanol. Au bout de 24 h à 20°, on obtient des aiguilles macées blanches,  $F = 174-175^\circ$  (34 mg, 68%) qui sont comparées à un échantillon authentique d'isostégane (20c),  $F = 172-172.5^\circ$ .<sup>9b</sup> Le spectre IR dans le Nujol est différent de celui de l'isostégane de la littérature, cependant les spectres RMN et IR ( $\text{CHCl}_3$ ) sont respectivement identiques. On dissout le composé  $F = 174-175^\circ$  dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et on ajoute de l'éther et de l'hexane. Après quelques heures à 15°, cette solution abandonne des plaques  $F = 169-172^\circ$ , que l'on recristallise dans le mélange éther/hexane,  $F = 172-174^\circ$ . Cette deuxième variété allotropique de cristaux a fourni un spectre IR dans le Nujol strictement superposable à celui de l'isostégane de la littérature; les spectres IR ( $\text{CHCl}_3$ ) et RMN sont identiques à celui de produit cristallisé dans l'éthanol, et sont différents des spectres correspondants de 20a et 20b.

Le picrostégane (20a), traité dans les mêmes conditions a été récupéré inchangé.

**Isostégane (20c).**  $F = 174-175^\circ$  (éthanol);  $F = 172-174^\circ$  (éther); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2939, 1777, 1598, 1484, 1407, 1147, 1108 et 1082  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  6.70 (1H, s) H arom.; 6.63 (2H, s) H arom.; 5.99 (2H, m)  $\text{OCH}_2\text{O}$ ; 3.90 (6H, s)  $\text{OCH}$ , 10, 11; 3.57 (3H, s)  $\text{OCH}_3$ , 12; 3.4 à 2.0 (6H, massif) H aliph.

**Remerciements**—Nous remercions le Docteur R. H. Schlessinger (Rochester, N.Y.) pour l'échantillon de ( $\pm$ )-isostégane qu'il nous a généreusement fourni.

**REFERENCES ET NOTES**

- Partie I: E. Brown, J. P. Robin et R. Dhal, *Tetrahedron* **38**, 2569 (1982).
- Partie II: J. P. Robin, R. Dhal et E. Brown, *Ibid.* **38**, 3667 (1982).
- J. P. Robin, Partie de la Thèse de Doctorat d'Etat, Le Mans (1979). Synthèse de lignanes et d'analogues de lignanes à propriétés anticancéreuses potentielles. Elaboration d'un programme d'essais pharmacologiques.
- S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo et R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1335 (1973).
- Il a été démontré que la configuration absolue représentée est opposée à celle décrite par Kupchan *et al.*: J. P. Robin, O. Gringore et E. Brown, *Tetrahedron Letters* **2709** (1980).
- K. Tomioka, T. Ishiguro et K. Koga, *Ibid.* **2973** (1980).
- R. D. Haworth, *Ann. Reports*, **33**, 266 (1936).
- Schizandrine: N. K. Kochetkov, A. Khorlin, O. S. Chizhov et V. I. Sheichenko, *Tetrahedron Letters* **730** (1961); Désoxyeschizandrine: N. K. Kochetkov, A. Khorlin et O. S. Chizhov, *Ibid.* **361** (1962); Kadsurine et kadsurarine: Y. P. Chen, R. Liu, H. Y. Hsu, S. Yamamura, Y. Shizuri et Y. Hirata, *Ibid.* **4257** (1973); Gomisins (A, B, C, F, G): H. Taguchi et Y. Ikeya, *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 3296 (1975); Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka et H. Kobayashi, *Ibid.* **27**, 1383 (1979); (D): H. Taguchi et Y. Ikeya, *Tetrahedron Letters* **1359** (1976); (H, J): Y. Ikeya, H. Taguchi et I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 328 et 682 (1978); (N, P): Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka et H. Kobayashi, *Ibid.* **26**, 3257 (1978); (Q): Y. Ikeya, H. Taguchi et I. Yosioka, *Ibid.* **27**, 2536 (1979); (O, E): Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka et H. Kobayashi, *Ibid.* **27**, 2695 (1979); (K): Y. Ikeya, H. Taguchi et I. Yosioka, *Ibid.* **28**, 2422 (1980); Wuweizisu et wuweizichun: Y. Y. Chen, Z. B. Shu et L. N. Li, *Scientia Sinica (Engl. Ed.)*, **19**, 276 (1976).
- D. Becker, L. R. Hughes et R. A. Raphael, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **430** (1974); L. R. Hughes et R. A. Raphael, *Tetrahedron Letters*, **1543** (1976); D. Becker, L. R. Hughes et R. A. Raphael, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1674** (1977); E. R. Larson et R. A. Raphael, *Ibid.* **521** (1982); G. R. Krow, K. M. Damodaran, E. Michener, R. Wolf et J. Guare, *J. Org. Chem.* **43**, 3950 (1978).
- A. S. Kende, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 267 (1976); A. S. Kende, L. S. Liebeskind, C. Kubiak et R. Eisenberg, *Ibid.* **98**, 6389 (1976); R. E. Damon, R. H. Schlessinger et J. F. Blount, *J. Org. Chem.* **41**, 3772 (1976); K. Tomioka, T. Ishiguro et K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **652** (1979); R. C. Cambie, M. G. Dunlop, P. S. Rutledge et P. D. Woodgate, *Synth. Commun.* **10**, 827 (1980).
- F. F. Ziegler, K. W. Fowler et N. D. Sinha, *Tetrahedron Letters*, **2767** (1978); F. F. Ziegler, I. Chliwner, K. W. Fowler, S. J. Kanfer, S. F. Kuo et N. D. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 790 (1980); M. Merviç, Y. Ben-David et E. Ghera, *Tetrahedron Letters*, **22**, 5091 (1981).
- A. G. Schultz et D. S. Kashdan, *J. Org. Chem.* **38**, 3814 (1973); R. N. Hurd et D. H. Shah, *Ibid.* **38**, 390 (1973).
- Le composé 10 a été caractérisé par passage à la ( $\pm$ )-stéganone 1 (voir mémoire suivant).
- H. M. Kissman, A. S. Hoffman et M. J. Weiss, *Ibid.* **27**, 3168 (1962).
- R. Cahill, R. C. Cookson et T. A. Crabb, *Tetrahedron* **25**, 4711 (1969).
- C. Pascard, J. P. Robin et E. Brown, *Acta Cryst.* **B36**, 198 (1980).
- E. Brown, R. Dhal et J. P. Robin, *Tetrahedron Letters*, **733** (1979); Partie IV: R. Dhal, J. P. Robin et E. Brown, *Tetrahedron* **39**, 2787 (1983).
- F. Zavala, D. Guénard, J. P. Robin et E. Brown, *J. Med. Chem.* **23**, 546 (1980).
- K. Tomioka, H. Mizuguchi et K. Koga, *Tetrahedron Letters*, **1409** (1979).
- J. H. Pomcroy et C. A. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6340 (1959).
- G. Hallas, *J. Chem. Soc.* **5770** (1965).