

LIGNANES.10. PREPARATION DES (R)-(+)
ET (S)-(-)- β -PIPERONYL
ET β -VERATRYL- γ -BUTYROLACTONES ET LEUR UTILISATION DANS LA
SYNTHESE TOTALE DE LIGNANES OPTIQUEMENT ACTIFS [†]

Eric BROWN et Alain DAUGAN

Laboratoire de Synthèse Totale de Produits Naturels, UA 482,
Faculté des Sciences, Route de Laval, BP 535, F-72017 LE MANS

(Received in Belgium 5 October 1988)

Abstract - A simple and efficient route leading to optically active β -benzyl- γ -butyrolactones is described. Thus, the methyl (R,S)- α -benzylhemisuccinate resulting from a Stobbe condensation with an appropriate aromatic aldehyde, followed by catalytic hydrogenation of the intermediate α -benzylidene hemisuccinic ester, was resolved by means of a chiral base (ephedrine or α -methyl benzylamine). Reduction of each enantiomer, using calcium borohydride, then led to the corresponding optically active β -benzyl- γ -butyrolactone. In this way, the following two lactones were obtained in both (R)-(+)
and (S)-(-) enantiomeric forms, β -piperonyl- and β -veratryl- γ -butyrolactones 1 and 2 respectively. These lactones were used as key-intermediates for the syntheses of 17 optically active lignans and lignoids, such as (-)-dimethylmatairesinol (-)-23, (-)-kusunokinin (-)-26 and (+)-dimethylisolariciresinol (+)-35.

En raison des propriétés pharmacologiques ou biologiques mises en évidence chez certains de leurs représentants naturels ou de leurs analogues synthétiques, quelques auteurs depuis 1977 se sont intéressés à la synthèse totale des lignanes sous forme optiquement active.¹⁻³ Les β -benzyl- γ -butyrolactones telles que 1 et 2 sont des intermédiaires-clés dans la synthèse de lignanes optiquement actifs, et en particulier l'énantiomère (R)-(+)-1 qui possède la configuration "naturelle" avec un hydrogène α en position 3. Seuls les énantiomères de la β -piperonyl- γ -butyrolactone 1 ont été décrits dans la littérature. Ainsi, les antipodes (R)-(+)-1 et (S)-(-)-1 ont été obtenus par KOGA ¹ en neuf étapes à partir d'acide glutamique naturel. ACHIWA ² a préparé l'antipode "non-naturel" (S)-(-)-1 par hydrogénation asymétrique intermédiaire de l' α -piperonylidènehémissuccinate de méthyle, tandis que FOSNER ³ a obtenu le même antipode en neuf étapes à partir d'alcool propargylique et de (-)-p-toluènesulfinate de menthyle. Pour ingénieuses qu'elles soient, ces trois méthodes permettent difficilement d'obtenir des quantités appréciables des lactones chirales 1, ce qui explique le nombre très restreint de lignanes optiquement actifs obtenus par synthèse totale jusqu'à présent. Nous décrivons ici une méthode simple et efficace permettant d'accéder aux lactones 1 et 2 sous leurs deux formes énantiomères, lactones que nous avons utilisées dans la synthèse de divers lignanes et lignoïdes optiquement actifs.

1) Préparation des (R)-(+)
et (S)-(-)- β -pipéronyl et β -vératryl- γ -butyrolactones
(1 et 2) (Figure 1).

En combinant l'hémiester (R,S)-3 ⁴ avec un équivalent de (-)-éphédrine (-)-5 dans

[†] Notes préliminaires : E. BROWN et A. DAUGAN, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3997 (1985) et **27**, 3719 (1986).

l'éthanol à 95%, nous avons obtenu un sel cristallin **6** enrichi en acide (R)-(+)-**3**. Après quatre recristallisations, le sel **6** qui présente des caractéristiques physiques constantes, est traité en milieu acide ce qui fournit l'hémiester (R)-(+)-**3**, $F = 102-104^{\circ}\text{C}$ et $[\alpha]_D +30,4'$ avec un rendement de 54%. Le sel le plus soluble **7** ne pouvant être obtenu optiquement pur par ce procédé, nous avons isolé l'antipode (S)-(-) de l'hémiester **3** par dédoublement du racémique correspondant au moyen de la (+)-éphédrine (+)-**5**. La réduction de chacun des énantiomères (R)-(+)-**3** et (S)-(-)-**3** en utilisant le borohydrure de calcium,⁴ fournit respectivement les (R)-(+)-**1** et (S)-(-)-**1** β -benzyl- γ -butyrolactones **1** optiquement pures et avec des rendements de l'ordre de 80% après distillation moléculaire. Ces deux énantiomères ont été décrits¹⁻³ comme étant des huiles alors que nous les avons obtenus sous forme cristalline ($F \approx 30^{\circ}\text{C}$), les rotations spécifiques ainsi que les caractéristiques spectrales observées étant identiques à celles déjà publiées.

Dans la mesure où l'on ne souhaite disposer que du seul énantiomère (R)-(+)-**3** de l'hémiester **3**, par exemple, en vue de synthétiser des lignanes de configuration naturelle, nous avons observé qu'il est possible de racémiser l'antipode (S)-(-)-**3** non désiré (ou un mélange partiellement dédoublé), par reflux dans le méthanol en présence de deux équivalents de méthylate de sodium. L'hémiester racémique ainsi obtenu peut être ensuite dédoublé pour fournir à nouveau l'énantiomère (R)-(+)-**3**.

A notre connaissance, la synthèse de la β -vératryl- γ -butyrolactone **2** sous forme optiquement active n'a jamais été décrite avant nous. En traitant l'hémiester racémique **4**⁵ par un équivalent de (-)- α -méthylbenzylamine (-)-**8** dans l'acétate d'éthyle, on isole un sel cristallin **9** que l'on purifie par recristallisation. Par acidification ménagée du sel **9** purifié, on obtient avec un rendement d'environ 40% l'hémiester (R)-(+)-**4** dont les propriétés physiques, $F = 99-101,5^{\circ}\text{C}$ et $[\alpha]_D +27,4'$, restent inchangées par recristallisation.

Le sel le plus soluble **10** n'étant pas purifiable par recristallisation, nous avons isolé l'antipode (S)-(-)-**4** par traitement de l'hémiester racémique **4** avec, cette fois-ci, l' α -méthylbenzylamine dextrogyre (+)-**8**. La réduction des hémiesters (R)-(+)-**4** et (S)-(-)-**4**, au moyen du borohydrure de calcium, fournit avec des rendements supérieurs à 90% les (R)-(+)-**1** et (S)-(-)-**1** β -vératryl- γ -butyrolactones **2** respectivement, sous forme huileuse, $[\alpha]_D \pm 7,6'$ (CHCl_3).

Un échantillon d'hémiester (S)-(-)-**4** a été racémisé, sans que nous ayons observé de réactions secondaires ou de décomposition, en utilisant deux équivalents de méthylate de sodium au reflux du méthanol.

2) Synthèses de lignanes optiquement actifs dérivant des lactones (R)-(+)-**1**, (S)-(-)-**1** et (R)-(+)-**2** (Figures 1 et 2).

L'anion de la β -pipéronyl- γ -butyrolactone (R)-(+)-**1**, engendré par action du LHDS (hexaméthylidisilylamidure de lithium) dans l'hexane,⁶ est hydroxyalkylé par le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde, fournissant le mélange des deux alcools épimères **11a** et **11b** identifiés respectivement au (-)-podorhizol et au (-)-épipodorhizol, ces deux alcools ayant pu être en partie séparés par chromatographie sur silice. Par oxydation au moyen du réactif de JONES de la fonction alcool benzylique du (-)-podorhizol **11a**, nous avons obtenu la (+)-podorhizone **19** dont les propriétés physiques et spectrales étaient identiques à celles données par la littérature.⁷ La mise en solution du mélange d'alcools épimères **11a** et **11b** dans l'acide trifluoroacétique fournit au bout d'une heure la (-)-isodésoxyypodophyllotoxine (-)-**15** avec un rendement de l'ordre de 80% après recristallisation.

Ensuite, nous avons synthétisé la (+)-isodésoxyypodophyllotoxine (+)-**15**⁸ selon la même séquence que celle utilisée précédemment, à savoir par hydroxyalkylation de la (S)-(-)- β -pipéronyl- γ -butyrolactone **1** par le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde, suivi de la cyclisation intramoléculaire du mélange des deux alcools épimères (+)-**11a** et (+)-**11b** obtenus.

L'aryltétraline lactonique (-)-**16**, qui est l'analogue 4'-déméthylé de l'isodésoxyypodophyllotoxine (-)-**15**, a été préparée à partir du syringaldéhyde **20** commercial. Dans un premier temps, nous avons préparé le phénate de lithium **21** en traitant le syringaldéhyde **20** par un

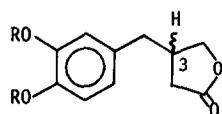
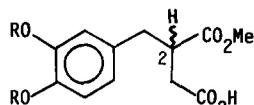
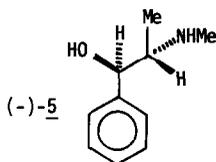
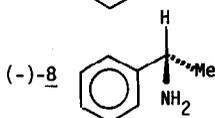
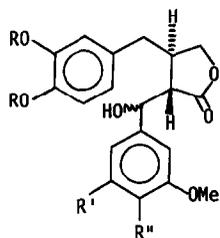
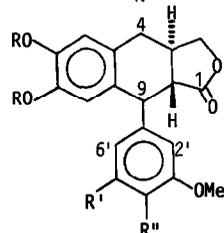
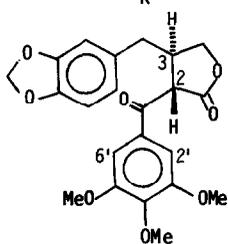
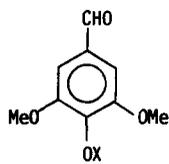
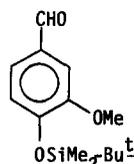
(R)-(+)-1 R,R=CH₂ ; H-3 α (S)-(-)-1 R,R=CH₂ ; H-3 β (R)-(+)-2 R=Me ; H-3 α (S)-(-)-2 R=Me ; H-3 β (R)-(+)-3 R,R=CH₂ ; H-2 α (S)-(-)-3 R,R=CH₂ ; H-2 β (R)-(+)-4 R=Me ; H-2 α (S)-(-)-4 R=Me ; H-2 β (R)-(+)-3 + (-)-5 \longrightarrow 6 (sel)(S)-(-)-3 + (-)-5 \longrightarrow 7 (sel)(R)-(+)-4 + (-)-8 \longrightarrow 9 (sel)(S)-(-)-4 + (-)-8 \longrightarrow 10 (sel)(-)-11a R,R=CH₂ ; R'=R''=OMe ; OH- β (-)-11b R,R=CH₂ ; R'=R''=OMe ; OH- α (-)-12a et (-)-12b R,R=CH₂ ; R'=OMe ; R''=OH(-)-13a et (-)-13b R,R=CH₂ ; R'=H ; R''=t-BuMe₂Si(-)-14a et (-)-14b R=Me ; R'=H ; R''=OMe(-)-15 R,R=CH₂ ; R'=R''=OMe(-)-16 R,R=CH₂ ; R'=OMe ; R''=OH(-)-17 R,R=CH₂ ; R'=H ; R''=OH(-)-18 R=Me ; R'=H ; R''=OMe(+) - 1920 X=H21 X=Li22

Figure 1

trifluoracétique jouant le rôle à la fois d'agent de cyclisation et de déprotection de la fonction éther phénolique.

Dans ce qui suit, nous décrivons la synthèse totale de lignanes naturels optiquement actifs dérivant de l'énantiomère (R)-(+)-de la β -vératryl- γ -butyrolactone **2** (Figure 2).

L'énolate lithien de la (R)-(+)- β -vératryl- γ -butyrolactone **2** (formé à basse température au moyen de LDA), a été alkylé par l'halogénure benzylique **30**¹⁰ en solution dans un mélange THF/HMPA, ce qui a fourni exclusivement le produit de monoalkylation trans disubstitué, c'est-à-dire correspondant à la structure la plus stable. Le (-)-diméthylmatairesinol (-)-**23** est ainsi obtenu sous forme optiquement pure avec un rendement de 62% après chromatographie sur gel de silice du produit brut d'alkylation. Le composé (-)-**23** synthétique avait le même point de fusion et la même rotation spécifique que le produit naturel.¹¹

Le (-)-sécoisolaricirésinol diméthyl éther (-)-**33** a été isolé pour la première fois de Cinnamomum camphora en 1975.¹² En ce qui nous concerne, nous avons synthétisé ce produit naturel avec un rendement de 88%, par réduction du (-)-diméthylmatairesinol (-)-**23** au moyen de l'aluminohydruide de lithium dans le THF.

Le (-)-brasilignane **24**, de configuration absolue (3R,4R),¹³ n'a été décrit comme produit naturel qu'en 1977 par TAYLOR et ses collaborateurs qui l'ont isolé à partir de Flindersia brasiliensis.¹⁴ En ce qui nous concerne, nous avons réalisé une synthèse du brasilignane (-)-**24** par déshydratation catalytique du (-)-diméthylsécoisolaricirésinol (-)-**33** en présence d'acide perchlorique, la réaction étant effectuée au léger reflux de l'acétone pendant quelques minutes, selon un mode opératoire décrit par CAMBIE.¹⁵

Le (-)-kusunokinol (-)-**25** a été isolé de Cinnamomum camphora en 1975.¹² Ce lignane est un hémiacétal cyclique appartenant à la série des furannes substitués. Nous l'avons préparé par réduction du (-)-diméthylmatairesinol (-)-**23** au moyen d'un excès d'hydruide de diisobutylaluminium dans le toluène à -80°C. Le composé **25** ainsi obtenu avec un rendement de 88%, et sous forme de fines aiguilles, s'est avéré homogène en chromatographie sur couche mince en utilisant divers systèmes d'éluants. En outre, il présente un point de fusion net $F = 146-148^\circ\text{C}$, identique à celui du (-)-kusunokinol d'origine naturelle.¹² Une étude en RMN ¹H à basse résolution ne permettant pas de conclure sur la présence ou non en solution du mélange des deux hémiacétals isomères **25**, nous avons alors réalisé une étude en RMN ¹³C d'un échantillon du composé **25** racémique que nous avons préparé par réduction du diméthylmatairesinol **23** racémique. Nous avons conclu sans ambiguïté à l'existence en solution du mélange des deux lactols épimères **25a** et **25b**, car l'examen du spectre de RMN ¹³C montre un dédoublement de tous les signaux des carbones aliphatiques et en particulier du carbone C-2 porteur de la fonction hydroxyle. Le spectre de RMN ¹³C du mélange de lactols épimères (**25a** et **25b**), dont nous avons estimé les proportions relatives en solution à 60% et 40% respectivement, présente un déplacement chimique δ 103,45 ppm pour le carbone C-2 de **25a** et δ 98,97 ppm pour le carbone C-2 de **25b**, ce qui est tout à fait en accord avec les données de la littérature¹⁶ relatives au spectre de RMN ¹³C du lactol **34**, lequel se présente en solution sous la forme des deux épimères **34a** et **34b**, avec des déplacements chimiques δ 103,64 ppm pour le carbone C-2 de **34a** et δ 99,03 ppm pour le carbone C-2 de **34b**.

La (-)-kusunokinine (-)-**26** est un dibenzylbutanolide trans disubstitué et de configuration absolue (2R,3R). Il a été isolé en 1975 de Cinnamomum camphora sous forme amorphe.¹² Nous avons préparé la (-)-kusunokinine **26** par alkylation à basse température de l'énolate lithien de la (R)-(+)- β -vératryl- γ -butyrolactone **2** au moyen du bromure de pipéronyle **31**. La (-)-kusunokinine (-)-**26** ainsi obtenue avec un rendement de 81% après purification par chromatographie, se présente sous la forme d'un solide amorphe dont les caractéristiques spectrales sont identiques à celles décrites pour le produit d'origine naturelle.¹² La (-)-kusunokinine (-)-**26** synthétique avait un $[\alpha]_D^{25} -36^\circ$ (CHCl₃) ; la littérature indique un $[\alpha]_D -31,4^\circ$ pour le produit naturel.¹²

La "(-)-diméthoxy-3'4' desméthylénedioxy-3',4' cubébine" (-)-**27** est le lactol dérivé de la (-)-kusunokinine (-)-**26**. Ce lignane a été isolé en 1978 d'Aristolochia triangularis par

RUCKER et LANGMANN.¹⁷ Ayant établi la structure de ce composé, ainsi que la configuration absolue (3R,4R) au niveau des carbones substitués du cycle tétrahydrofuranne, ces auteurs n'ont toutefois donné aucune précision sur la stéréochimie du carbone hémiacétalique, aucune mention n'étant faite d'autre part sur la présence en solution d'un lactol unique ou des deux épimères possibles au niveau du carbone 2. Nous avons préparé l'hémiacétal (-)-27 de la même façon que le (-)-kusunokinine (-)-26 au moyen d'un excès d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène à basse température. L'hémiacétal (-)-27 est ainsi obtenu sous forme de fines aiguilles avec un rendement de 83% ; il présente un point de fusion net F = 88-90°C conforme à la littérature qui ne fait aucune mention du pouvoir rotatoire de ce composé.¹⁷

La (-)-arctigénine (-)-29, de configuration absolue (2R,3R) a été isolée à partir de plusieurs espèces de végétaux ;¹⁸ c'est l'un des rares lignanes à être présents dans le règne végétal sous les deux formes énantiomères, son antipode (+) ayant été extrait de *Wikstroemia indica* en 1982.¹⁹ Nous avons réalisé la synthèse optiquement active de la (-)-arctigénine (-)-29 de la façon suivante. L'alkylation de l'énolate lithien de la (R)-(+)-β-vératryl-γ-butyrolactone 2, avec le bromure benzylique 32,²⁰ fournit le composé d'alkylation (-)-28, sous forme d'un solide blanc amorphe et avec un rendement de 84% après purification par chromatographie. L'hydrogénolyse du groupement protecteur benzyle de (-)-28, réalisée en présence de Pd/C à 10%, fournit la (-)-arctigénine (-)-29 sous forme amorphe après chromatographie, et qui présente un $[\alpha]_D -33^\circ$ (EtOH) alors que la littérature indique un $[\alpha]_D -28,69^\circ$.²¹

Le lignane (+)-35 est un produit naturel qui appartient à la série des aryl-1 tétrahydronaphtalènes : c'est l'éther diméthylé de l'isolaricirésinol. Nous avons réalisé la synthèse du composé (+)-35 en trois étapes et avec un rendement global de 66%, en utilisant la β-vératryl-γ-butyrolactone (R)-(+)-2 comme un produit de départ. Ainsi l'hydroxyalkylation de la lactone (R)-(+)-2 par le vétraldéhyde, en utilisant le LHDS comme agent de condensation, fournit le mélange des deux alcools épimères (-)-14a et (-)-14b avec un rendement de 88% après purification. Par dissolution du mélange d'alcools 14a,b dans le chlorure de méthylène en présence d'un large excès d'acide trifluoroacétique à température ambiante, on obtient la (-)-O-diméthyl-α-rétrodendrine 18.²² Le (+)-isolaricirésinol diméthyl éther 35 est ensuite obtenu par réduction de la fonction lactone de (-)-18 en utilisant l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le THF. Le diol (+)-35 a été isolé sous forme de fines aiguilles ; son point de fusion et son pouvoir rotatoire spécifique sont identiques à ceux indiqués dans la littérature pour le composé d'origine naturelle.²³

Conclusion

Nous avons réalisé la synthèse de deux β-benzyl-γ-butyrolactones différentes 1 et 2 chacune sous leurs deux formes énantiomères selon un schéma général et en quatre étapes seulement, en faisant intervenir la résolution des intermédiaires α-benzylhémisuccinates de méthyle 3 et 4 au moyen d'amines chirales commerciales et relativement bon marché, et qui sont de toutes façons réutilisables. Nous avons montré, dans le cas des hémiesters 3 et 4, que l'antipode considéré comme étant indésirable peut être facilement racémisé en milieu alcalin, pour être ensuite soumis à un nouveau dédoublement. Nous pensons que notre méthode de synthèse des β-benzyl-γ-butyrolactones optiquement actives du type 1 et 2 constitue à l'heure actuelle, la voie d'accès la plus simple, la plus générale et la plus économique à ce genre de composés, et par voie de conséquence aux lignanes et lignoïdes chiraux qui en dérivent.

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 ; TA, température ambiante ; CCM chromatographie sur couche mince ; LHDS, hexaméthylidisilylamidure de lithium ; LDA, diisopropylamidure de lithium.

(R)-(+)- α -(Méthylènedioxy-3,4 benzyl)hémisuccinate de méthyle (+)-3

A une solution d'hémiester racémique 3,⁴ F = 91,5-92,5°C (10 g, 37,6 mmol) dans l'éthanol à 95% (25 ml), on ajoute à chaud et sous agitation magnétique de la (-)-éphédrine (-)-5 (6,21 g, 37,6 mmol) dissoute dans le même solvant (20 ml). La solution ainsi obtenue, et abandonnée à TA pendant 4 h, laisse déposer un sel 6 (10 g) de caractéristiques F = 118-124°C, $[\alpha]_D^{25}$ -6,3° (c 1, CHCl₃). Ce sel est recristallisé jusqu'à point de fusion et pouvoir rotatoire constants dans le minimum d'éthanol à 95%, comme il est indiqué dans le tableau suivant.

Recristallisation (n°)	1	2	3	4
Masse du sel <u>6</u> obtenu (g)	6,8	5,8	5	4,4
F (°C)	126-131	130-132,5	130,5-134	132-134
$[\alpha]_D^{25}$	-0,5°	+1°	+2,13°	+2,4°
Volume de solvant (ml)	60	50	45	40

Le sel 6 (4,4 g, 54%), est obtenu sous forme de fines aiguilles soyeuses. Son point de fusion et son pouvoir rotatoire ne sont pas modifiés par une recristallisation supplémentaire. A une suspension de sel purifié 6 (3,4 g, 7,88 mmol) dans l'eau distillée (30 ml), on ajoute une solution de HCl 1N (12 ml, 1,5 éq.) puis le mélange est agité pendant quelques minutes. La phase aqueuse est ensuite extraite au chlorure de méthylène (4 x 20 ml) et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution diluée de HCl et à l'eau distillée (2 x 15 ml). Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation sous PR, on obtient une huile incolore (2 g, 100%), laquelle, reprise par de l'éther à chaud, laisse déposer des prismes de l'hémiester (R)-(+)-3, F = 102-104°C et $[\alpha]_D^{25}$ +30,4° (c 2, MeOH). Calc. (C₁₃H₁₄O₆) : C, 58,64 ; H, 5,30 ; O, 36,05 ; Tr. C, 58,80 ; H, 5,19 ; O, 35,77%. IR (nujol) ν_{max} : 1730 (CO ester) et 1710 (CO acide) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 10,5 (1, s large) CO₂H ; 6,67 (3, m) H arom. ; 5,98 (2, s) O-CH₂-O ; 3,7 (3, s) CO₂CH₃ ; 3,16 à 2,46 (s, m) H aliph.

(S)-(-)- α -(Méthylènedioxy-3,4 benzyl)hémisuccinate de méthyle (-)-3

Le mode opératoire est analogue à celui utilisé ci-dessus pour obtenir l'antipode (R)-(+)-3. Ainsi, une solution d'hémiester racémique 3 (10 g, 37,6 mmol) dans l'éthanol à 95% (25 ml), traitée par de la (+)-éphédrine (+)-5 (6,21 g, 37,6 mmol) en solution dans le même solvant (25 ml), abandonnée après 3 h à TA un sel (12,2 g) de caractéristiques F = 113-117°C, $[\alpha]_D^{25}$ +11,2° (c 1, CHCl₃). Ce sel est recristallisé 3 fois dans l'éthanol, ce qui fournit un sel purifié (3,9 g, 48%), F = 131-133°C et $[\alpha]_D^{25}$ -2,1° (c 1, CHCl₃), qui est l'antipode du sel décrit dans la manipulation précédente. Après acidification du sel et extraction, l'huile résiduelle obtenue est reprise par de l'éther et abandonnée, par évaporation lente, des cristaux prismatiques de l'hémiester (S)-(-)-3, F = 102-104°C et $[\alpha]_D^{25}$ -30,5° (c 1,3, MeOH). Calc. : (C₁₃H₁₄O₆) : C, 58,64 ; H, 5,30 ; O, 36,05 ; Tr. : C, 58,64 ; H, 5,28 ; O, 35,67%. Les spectres IR et de RMN sont identiques à ceux de l'antipode (R)-(+)-3 ci-dessus.

Racémisation de l'hémiester (S)-(-)-3

Dans un tricol de 25 ml préalablement séché à la flamme et équipé d'une entrée d'azote, d'un réfrigérant surmonté d'une garde à silicagel et d'un septum, on introduit sous courant d'azote du sodium (90 mg, 3,9 mmol) et du méthanol anhydre (3 ml). Après dissolution du sodium, on injecte à l'aide d'une seringue une solution d'hémiester (S)-(-)-3 (0,5 g, 1,88 mmol) dans du méthanol (3 ml) et le mélange est porté au reflux pendant 24 h. Le tricol étant refroidi dans un bain de glace/sel, on ajoute une solution diluée de HCl (-20°C) jusqu'à pH 1, et le méthanol est évaporé sous PR. Après extraction de la phase aqueuse avec CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) puis traitement habituel des phases organiques rassemblées, on obtient un résidu huileux qui, repris par de l'éther, abandonne des cristaux blancs de l'hémiester 3 (0,41 g, 82%), F = 86-88°C, $[\alpha]_D^{25}$ 0° (c 1,17, MeOH).

(3R)-(+)-(Méthylènedioxy-3,4 benzyl)-3 butanolide-4 1

Le mode opératoire utilisé s'inspire de la méthode de MISLOW.²⁴ Dans un tricol de 250 ml muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition et d'une entrée de gaz, on dissout l'hémiester (R)-(+)-3 (4,9 g, 18 mmol) dans de l'éthanol absolu (90 ml), puis on ajoute une solution de KOH (1,16 g, 20 mmol) dans l'éthanol absolu (25 ml) et du CaCl₂ (5,16 g, 46 mmol) finement broyé. A cette suspension fortement agitée sous azote et refroidie à 0°C à l'aide d'un bain de glace, on additionne goutte à goutte par l'intermédiaire de l'ampoule, et en l'espace d'une heure, une solution de NaBH₄ (2,81 g, 74 mmol) dans un mélange d'éthanol (30 ml) et d'eau (3 ml) ; l'addition d'une pastille de potasse est nécessaire pour obtenir une dissolution totale du réducteur. On laisse revenir à TA, en maintenant sous agitation vigoureuse pendant 5 h. Le mélange réactionnel est placé dans un bain de glace, puis est acidifié jusqu'à pH 1 par addition d'HCl 50% préalablement refroidi à -20°C. On ajoute alors de l'eau distillée jusqu'à clarification de la solution et la majeure partie de l'éthanol est éliminée sous PR à 40°C. La phase aqueuse résiduelle est extraite avec CH₂Cl₂ (4 x 30 ml), et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution de NaHCO₃ à 5% et à la saumure puis séchées (MgSO₄). Après évaporation du solvant et purification de l'huile résiduelle par DM, on obtient la lactone (R)-(+)-1 (3,54 g, 87%) sous forme d'une huile incolore qui cristallise au réfrigérateur, F = 31-33,5°C, $[\alpha]_D^{25}$ +4,87° (c 0,9, CHCl₃). La littérature^{1b} décrit la lactone (R)-(+)-1 comme étant une huile de rotation spécifique $[\alpha]_D^{20}$ +4,8° (CHCl₃). IR (film) ν_{max} : 1778 (C=O), 1608 et 1502 (C=C), 1039 et 1016 cm⁻¹. RMN

(CDCl₃) δ(ppm) : 6,56 à 6,90 (3, m) H arom. ; 5,93 (2, s) O-CH₂-O ; 3,90 à 4,26 (2, m) CH₂O ; 2,0 à 3,0 (5, m) CH₂-Ar, H-3 et CH₂ aliph.

(3S)-(-)-(Méthylèneedioxy-3,4 benzyl)-3 butanolide-4 1

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour préparer l'antipode (R)-(+)-1. A une solution refroidie à 0°C d'hémiester (S)-(-)-3 (5,25 g, 19,7 mmol) dans l'éthanol à 95% (140 ml) contenant de la potasse (1,16 g, 20,7 mmol) et du CaCl₂ pulvérulent (5,47 g, 49,2 mmol), on ajoute par l'intermédiaire d'une ampoule à addition du NaBH₄ (2,88 g, 76,4 mmol) en solution dans un mélange d'éthanol (32 ml) et d'eau (3 ml), et on laisse sous agitation magnétique pendant 4 h. Après hydrolyse et traitement du mélange réactionnel, l'huile résiduelle obtenue est purifiée par DM, ce qui fournit la lactone (S)-(-)-1 (3,8 g, 88%) sous forme d'une huile incolore qui cristallise lentement au réfrigérateur, F = 31,5-34°C et [α]_D²⁵ -4,78° (c 1,7, CHCl₃). La littérature³ décrit ce composé comme étant une huile de rotation spécifique [α]_D -4,7° (CHCl₃). Les spectres IR et de RMN sont identiques à ceux de l'antipode (R)-(+)-1.

(R)-(+)-α-(Diméthoxy-3,4 benzyl)hémisuccinate de méthyle 4

Dans une fiole conique de 2 l, on dissout l'α-(diméthoxy-3,4 benzyl)hémisuccinate de méthyle racémique 4, F = 107-109°C (60 g, 0,21 mol) dans de l'acétate d'éthyle (900 ml), puis on ajoute à chaud et sous agitation magnétique une solution de (-)-α-méthylbenzylamine (-)-8 (25,78 g, 0,21 mol) dans l'acétate d'éthyle (600 ml). La solution légèrement jaune ainsi obtenue est abandonnée à TA pendant 20 h. On filtre le sel cristallin blanc 9 (31,3 g), F = 116-123°C, [α]_D²⁵ +4,85° (c 1, CHCl₃) et on le recristallise dans l'acétate d'éthyle jusqu'à point de fusion et pouvoir rotatoire constants. Les résultats fournis par les recristallisations successives du sel 9 sont rassemblés dans le tableau suivant.

Recristallisation (n')	1	2	3	4
Masse du sel 9 obtenu (g)	25	22	19,7	18,3
F (°C)	117-127	120-127,5	123-128	126-129
[α] _D ²⁵	+12,99°	+16,2°	+16,3°	+16,95°
Volume de solvant (ml)	450	430	400	400

Le sel 9 (18,3 g, 43%) ainsi obtenu est considéré comme pur, car ses caractéristiques physiques [α]_D et F n'évoluent plus par recristallisation. Ce sel purifié 9 (17 g, 42 mmol), F = 126-129°C et [α]_D +16,95° (c 1, CHCl₃), est mis en suspension dans de l'eau distillée (90 ml) puis est traité par une solution de HCl 1N (63 ml) à froid. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (4 x 40 ml) et les extraits rassemblés sont lavés à l'eau distillée (2 x 30 ml) puis séchés sur MgSO₄. Le solide blanc (11,9 g, 100%) et homogène en CCM, obtenu par évaporation du solvant sous PR, est recristallisé dans l'éther ce qui fournit l'hémiester (R)-(+)-4 (10,1 g) dont les caractéristiques physiques F = 99-101,5°C et [α]_D²⁵ +27,4° (c 1,2, EtOH) sont inchangées par recristallisation. Calc. (C₁₄H₁₈O₄) : C, 59,57 ; H, 6,43 ; O, 34,00 ; Tr. : C, 59,50 ; H, 6,45 ; O, 33,86%. IR (nujol) ν_{max} : 1737 (CO ester), 1702 (CO acide), 1596 et 1514 (C=C) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) δ(ppm) : 10,5 (1, s large) CO₂H ; 6,96 à 6,60 (3, m) H arom. ; 3,88 (6, s) OCH₂ ; 3,7 (3, s) CO₂CH₃ ; 3,26 à 2,46 (5, m) H aliph.

(S)-(-)-α-(Diméthoxy-3,4 benzyl)hémisuccinate de méthyle 4

Un échantillon d'hémiester 4 (4,4 g, 15,6 mmol), [α]_D -20° (c 1, EtOH), enrichi en la forme lévogyre et provenant de l'acidification du sel le plus soluble du dédoublement précédent, est dissous dans de l'acétate d'éthyle (50 ml) puis traité par une quantité équimoléculaire de (+)-α-méthylbenzylamine (+)-8 (1,89 g, 15,6 mmol) en solution dans de l'acétate d'éthyle (50 ml). La solution obtenue laisse déposer, au bout de 3 h à TA, un sel cristallin blanc (4,7 g), F = 123-128°C et [α]_D²⁵ -16,1° (c 1, CHCl₃), lequel est recristallisé deux fois dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi un sel purifié (3,2 g), dont les caractéristiques, F = 125-129°C et [α]_D²⁵ -16,6° (c 1, CHCl₃), sont en accord avec celles observées pour le sel 9 énantiomère. Après acidification du sel purifié (2,8 g, 6,9 mmol) par une solution de HCl 1N, suivie du traitement habituel des extraits, on obtient un solide blanc (1,9 g, 97%) lequel, par recristallisation dans l'éther, fournit l'hémiester (S)-(-)-4, F = 99,5-101,5°C et [α]_D²⁵ -27,6° (c 0,9, EtOH). Calc. (C₁₄H₁₈O₄) : C, 59,57 ; H, 6,43 ; O, 34,00 ; Tr. : C, 59,52 ; H, 6,36 ; O, 33,56%. Les spectres IR et de RMN sont identiques à ceux de l'antipode (R)-(+)-4.

Racémisation de l'hémiester (S)-(-)-4

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour racémiser le composé analogue (S)-(-)-3. A une solution de méthylate de sodium (2,7 mmol) dans le méthanol anhydre (2 ml), on ajoute à l'aide d'une seringue et sous azote, l'hémiester (S)-(-)-4 (0,37 g, 1,31 mmol) dissous dans du méthanol anhydre (2 ml). Le mélange homogène est porté au reflux pendant 24 h, puis est acidifié au moyen de HCl 1N. L'huile obtenue après traitement des extraits est reprise par le minimum d'éther, fournissant ainsi des cristaux blancs (0,32 g, 86%) d'hémiester 4, F = 104-106°C et [α]_D²⁵ -1,8° (c 1, EtOH).

(3R)-(+)-(Diméthoxy-3,4 benzyl)-3 butanolide-4 2

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la réduction de l'hémiester (R)-(+)-3. Dans un tricol de 500 ml équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et

d'une ampoule à addition, on dissout l'hémiester (R)-(+)-4 (9,3 g, 33 mmol) dans de l'éthanol absolu (200 ml), puis on ajoute successivement une solution de potasse (1,92 g, 34 mmol) dans l'éthanol (60 ml) et du CaCl_2 en poudre (8,8 g, 79 mmol). Le tricol étant placé dans un bain de glace, on additionne lentement une solution de NaBH_4 (5,7 g, 151 mmol) dans un mélange d'éthanol (60 ml) et d'eau (10 ml), puis on laisse revenir à TA. Après 5 h d'agitation sous azote, le mélange réactionnel est traité par HCl aqueux à 50% jusqu'à pH 1 puis clarifié par addition d'eau distillée. Après évaporation de la majeure partie de l'éthanol sous PR, l'émulsion résiduelle est extraite avec CH_2Cl_2 (3 x 70 ml), puis la phase organique est lavée avec une solution de NaHCO_3 à 5% (40 ml) puis avec de la saumure. Après séchage (MgSO_4) et évaporation du solvant, suivie d'une purification du résidu par DM, on obtient la lactone (R)-(+)-2 (7,4 g, 95%) sous forme d'une huile incolore de rotation spécifique $[\alpha]_D^{25} +7,6^\circ$ (c 2,7, CHCl_3). Calc. ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$) : C, 66,08 ; H, 6,82 ; O, 27,08 ; Tr. C, 66,13 ; H, 6,77 ; O, 27,10%. IR (film) ν_{max} : 1772 (C=O), 1608, 1590, 1520 et 1455 (C=C) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 6,68 à 6,95 (3, m) H arom. ; 4 à 4,5 (2, m) CH_2O ; 3,88 (3, s) OCH_3 ; 3,86 (3, s) OCH_3 ; 2,1 à 2,95 (5, m) CH_2 -Ar, H-3 et CH_2 aliph.

(S)-(-)-Diméthoxy-3,4 benzyl-3 butanolide-4 2

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour préparer l'antipode (R)-(+)-2. A une solution d'hémiester (S)-(-)-4 (1,23 g, 4,36 mmol) dans l'éthanol à 95% (35 ml), contenant de la potasse (0,28 g, 5 mmol) et du CaCl_2 (1,2 g, 10,8 mmol), on additionne lentement du NaBH_4 (0,66 g, 17,5 mmol) en solution dans un mélange d'éthanol (6 ml) et d'eau (0,5 ml), puis on abandonne à TA pendant 6 h. Après hydrolyse et traitement du mélange réactionnel, l'huile résiduelle est purifiée par DM, ce qui fournit la lactone (S)-(-)-2 (0,95 g, 92%) sous forme d'une huile incolore, $[\alpha]_D^{25} -7,54^\circ$ (c 1,9, CHCl_3). Calc. ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$) : C, 66,08 ; H, 6,82 ; O, 27,08 ; Tr. : C, 66,14 ; H, 7,00 ; O, 27,18%. Les spectres IR et de RMN sont identiques à ceux de l'antipode (R)-(+)-2.

Préparation du mélange de (-)-podorhizol (-)-11a et de (-)-épipodorhizol (-)-11b

Le mode opératoire est analogue à celui utilisé en série racémique.⁶ Dans un tricol de 100 ml équipé d'une entrée de gaz, d'un septum et d'un thermomètre à basses températures, on introduit à l'aide d'une seringue de l'hexaméthylidisilylamine (5,5 ml, 26 mmol), puis on additionne goutte à goutte à -10°C une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (15 ml, 24 mmol). Au LHDS ainsi formé et agité magnétiquement sous azote, on ajoute rapidement à $+10^\circ\text{C}$ un mélange de triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde (1,08 g, 5,5 mmol) et de lactone (R)-(+)-1 (1,21 g, 5,5 mmol) en solution dans du benzène anhydre (15 ml). Après 2 min à $+10^\circ\text{C}$, le précipité formé est traité par une solution de HCl à 50% préalablement refroidie à -20°C . La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (4 x 25 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de NaHCO_3 à 5% et avec de la saumure puis sont séchées sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant sous PR, l'analyse en CCM de l'huile jaune pâle obtenue (2,3 g, 100%) montre uniquement la présence des deux alcools épimères (-)-11a et (-)-11b, lesquels sont en quantités à peu près équimoléculaires d'après l'étude du spectre de RMN ^1H du mélange brut. Une partie du mélange a été chromatographiée sur gel de silice en éluant avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (500/1), ce qui a permis de séparer et de caractériser chacun des épimères, comme étant respectivement le (-)-podorhizol (-)-11a et le (-)-épipodorhizol (-)-11b.^{6,7}

(+)-Podorhizone (+)-19

On dissout du (-)-podorhizol (-)-11a (250 mg, 0,6 mmol) dans de l'acétone (2 ml) et on ajoute du réactif de Jones (1 ml, 1,5 éq.). Après 15 min d'agitation à TA, on additionne quelques gouttes d'isopropanol (pour détruire l'excès de réactif oxydant) et de l'eau distillée (5 ml). Après extraction de la phase aqueuse avec CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) et traitement habituel de la solution organique, le résidu huileux est filtré sur une courte colonne de silice (5 g) en éluant avec du chloroforme, ce qui fournit la (+)-podorhizone (+)-19 (200 mg, 80%) sous forme de fines aiguilles, $F = 128,5-130^\circ\text{C}$ (EtOH) et $[\alpha]_D^{25} +79,7^\circ$ (c 0,5, CHCl_3). La littérature⁷ indique $F = 129-130^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D^{25} +79,5^\circ$ (CHCl_3). IR (nujol) ν_{max} : 1760 (C=O lactone), 1684 (C=O cétone), 1584 et 1502 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 7,26 (2H, s) H-2' et H-6' ; 6,5 à 6,9 (3H, m) H arom. ; 5,97 (2H, s) $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$; 4 à 4,7 (3H, m) CH_2O et H-2 ; 3,97 (3H, s) OCH_3 (4') ; 3,92 (6H, s) OCH_3 (3' et 5') ; 3,16 à 3,7 (1H, m) H-3 ; 2,83 (1H, s) et 2,73 (1H, s) CH_2 -Ar.

(-)-Isodésoxy-podophyllotoxine (-)-15

Dans un ballon de 25 ml équipé d'une entrée de gaz et d'une agitation magnétique, le mélange des deux alcools épimères (-)-11a et (-)-11b (0,6 g, 1,44 mmol) est dissous dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2 ml). Après 1 h d'agitation à TA, la solution rougeâtre est concentrée sous PR et le résidu solide ainsi obtenu est repris par le minimum de CH_2Cl_2 à chaud. Par addition de quelques gouttes d'éther, la solution laisse déposer des aiguilles blanches de (-)-isodésoxy-podophyllotoxine (-)-15 (0,48 g, 84%), $F = 249,5-250^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D^{25} -80,4^\circ$ (c 0,59, CHCl_3). Litt.⁷ : $F = 252-254^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D^{25} -84,6^\circ$ (CHCl_3) ; Litt.¹⁸ : $F = 250-253^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D^{25} -80,8^\circ$ (CHCl_3). IR (nujol) ν_{max} : 1778 (C=O), 1590, 1508 et 1485 (C=C) cm^{-1} . RMN 500 MHz (CDCl_3) δ (ppm) : 6,6 (1H, s) H-5 ; 6,41 (2H, s large) H-2' et H-6' ; 6,34 (1H, s) H-8 ; 5,90 et 5,89 (2H, 2dd) $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$; 4,52 (1H, dd, $J_{3,4} = 6,4$ Hz, $J_{3,5} = 8,6$ Hz) H-3 α ; 4,05 (1H, d, $J_{6,7} = 10,7$ Hz) H-9 ; 3,99 (1H, dd, $J_{3,4} = 10,4$ Hz, $J_{3,5} = 8,6$ Hz) H-3 β ; 3,85 (3H, s) OCH_3 -4' ; 3,82 (6H, s) OCH_3 -3' et OCH_3 -5' ; 2,97 (1H, dd, $J_{4,5} = 4,9$ Hz, $J_{4,6} = 15,2$ Hz) H-4 α ; 2,91 (1H, dd, $J_{4,5} = 11$ Hz, $J_{4,6} = 15,2$ Hz) H-4 β ; 2,60 (1H, m) H-3 α ; 2,53 (1H, dd, $J_{6,7} = 11$ Hz, $J_{6,8} = 13,7$ Hz) H-9 α .

(+)-Isodésoxy-podophyllotoxine (+)-15

A une solution de LHDS (12,8 mmol) agitée magnétiquement sous azote, on ajoute à $+10^\circ\text{C}$ un mélange de triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde (0,71 g, 3,64 mmol) et de lactone (S)-(-)-1

(0,8 g, 3,64 mmol) en solution dans du benzène sec (10 ml) puis on laisse sous forte agitation pendant 2 min. Après hydrolyse et traitement des extraits, l'huile jaune obtenue est filtrée sur une colonne de silice (20 g) avec élution au CH_2Cl_2 , ce qui fournit le mélange des deux alcools épimères (+)-11a et (+)-11b (1,2 g, 80 %) sous forme d'une huile jaune pâle. Traité par de l'acide trifluoroacétique (2 ml) de la même façon qu'en série lévogyre, le mélange brut précédant des deux alcools épimères (+)-11a et (+)-11b (0,6 g, 1,5 mmol) fournit la (+)-isodésyloxydophyllotoxine (+)-15 (0,48 g, 84%) sous forme de fines aiguilles. $F = 249,5-251^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éther}$) et $[\alpha]_D^{25} + 80,5'$ (c 0,67, CHCl_3). Litt.² : $F = 252-254^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D^{25} + 84,5'$ (CHCl_3). Les spectres IR et de RMN sont identiques à ceux de l'antipode (-)-15.

[(Diméthoxy-3,5 hydroxy-4 phényl)hydroxyméthyl]-2 (méthylènedioxy-3,4 benzyl)-3 butanolide-4 (-)-12a et (-)-12b (mélange de deux alcools épimères)

Dans un ballon de 25 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un septum, et placé sous courant d'azote, le syringaldéhyde 20 (0,52 g, 2,85 mmol) est dissous dans un mélange de benzène sec (6 ml) et de HMPT (3 ml). Après refroidissement à 0°C , on additionne à l'aide d'une seringue une solution de $n\text{-BuLi}$ 1,6 M dans l'hexane (1,8 ml, 2,88 mmol) puis le mélange est maintenu à froid sous agitation. On introduit d'autre part, dans un tricol de 50 ml équipé d'une entrée de gaz, d'un septum et d'un thermomètre à basses températures, de l'hexaméthyldisilylamine (3,3 ml, 15,6 mmol) et après refroidissement à -10°C une solution de $n\text{-BuLi}$ 1,6 M dans l'hexane (8,3 ml, 13,3 mmol). Au LHDS ainsi préparé, on ajoute à l'aide d'une seringue, une solution de lactone (R)-(+)-1 (0,62 g, 2,85 mmol) dans du benzène sec (5 ml). Le mélange hétérogène étant maintenu à 0°C , on additionne rapidement l'aldéhyde phénate 21 précédemment préparé et l'ensemble est abandonné 8 min à TA. Après hydrolyse au moyen d'une solution froide de HCl 50%, la phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite au CH_2Cl_2 (4 X 40 ml). Les extraits rassemblés sont lavés avec une solution de NaHCO_3 à 5%, puis avec de la saumure, séchés sur MgSO_4 puis évaporés fournissant ainsi une huile jaune pâle. Après filtration sur une colonne de gel de silice (15 g) en éluant avec CH_2Cl_2 , on obtient le mélange purifié des deux alcools épimères (-)-12a et (-)-12b (0,85 g, 75%) sous forme d'une huile incolore. IR (film) ν_{max} : 3495, 1760, 1610 et 1520 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 6,25 à 6,85 (5H, m) H arom. ; 5,95 (2H, m) O-CH₂-O ; 4,85 à 5,35 (3H, m) CHOH, OH phénol et OH alcool ; 3,9 à 4,5 (2H, m) H-4 ; 3,85 (3H, s) OCH₃ ; 3,83 (3H, s) OCH₃ ; 2 à 3 (4H, m) H-2, H-3 et CH₂Ar.

(3aR,9S,9aR)-(-)-(Diméthoxy-3',5' hydroxy-4' phényl)-9 méthylènedioxy-6,7 tétrahydro-3a,4,9,9a naphtho [2,3-c]furannone-1 (3H) (-)-16

Dans un ballon de 25 ml équipé d'une agitation magnétique et placé sous courant d'azote, le mélange des deux alcools épimères (-)-12a et (-)-12b (0,85 g, 2,11 mmol) est dissous dans le minimum de CH_2Cl_2 puis additionné d'un large excès d'acide trifluoroacétique (6 ml). La solution, qui a pris une teinte rouge, est agitée à TA pendant 5 h. On évapore l'acide sous PR par formation d'un azéotrope avec le toluène, l'addition de ce dernier devant être renouvelée à plusieurs reprises de façon à éliminer les dernières traces d'acide. Le solide jaune obtenu est dissous dans le minimum de CH_2Cl_2 et par addition de quelques gouttes d'éther, l'aryltétraline lactonique (-)-16 (0,61 g, 75%) cristallise sous forme de fines aiguilles, $F = 285-287^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D^{25} - 81'$ (c 0,5 CHCl_3). Calc. ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7$) : C, 65,62 ; H, 5,24 ; Tr. : C, 65,87 ; H, 5,44 %. IR (nujol) ν_{max} : 3336, 1772, 1614, 1520 et 1500 cm^{-1} . RMN (DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,10 (1H, s) OH ; 6,80 (1H, s), 6,52 (s, 2H) et 6,28 (1H, s) H arom. ; 5,95 (2H, s) O-CH₂O ; 4,52 (1H, m) CH₂O ; 3,85 à 4,30 (2H, m) CH₂O et H-9 ; 3,78 (6H, s) OCH₃ ; 2,55 à 3,15 (4H, m) H-3a, H-9a et CH₂Ar.

[(Diméthoxy-3,5 hydroxy-4 phényl)hydroxyméthyl]-2 (méthylènedioxy-3,4 benzyl)-3 butanolide-4 (+)-12a et (+)-12b (mélange de deux alcools épimères)

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du mélange énantiomère lévogyre. Après hydrolyse et traitement des extraits, on obtient une huile jaune qui est purifiée sur une colonne de gel de silice en éluant avec du CH_2Cl_2 , ce qui fournit le mélange purifié des deux alcools épimères dextrogyre (+)-12a et (+)-12b (rdt 76 %), sous forme d'une huile incolore, laquelle est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

(3aS,9R,9aS)-(+)-(Diméthoxy-3',5' hydroxy-4' phényl)-9 méthylènedioxy-6,7 tétrahydro-3a,4,9,9a naphtho [2,3-c] furannone-1 (3H) (+)-16

Traité par de l'acide trifluoroacétique (5 ml) de la même façon que les énantiomères lévogyres, le mélange d'alcools épimères dextrogyres (+)-12a et (+)-12b (0,7 g, 1,74 mmol) en solution dans le minimum de CH_2Cl_2 fournit, après 3 h d'agitation à TA, l'aryltétraline lactonique (+)-16 (0,51 g, 76%) sous forme de fines aiguilles, $F = 284-286^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D^{25} + 80,4'$ (c 0,5, CHCl_3), après recristallisation dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$. Calc. ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7$) : C, 65,62 ; H, 5,24 ; Tr. : C, 65,70 ; H, 5,33 %. Les spectres IR (nujol) et de RMN ¹H (DMSO-d_6) du composé (+)-16 sont identiques à ceux de son antipode lévogyre.

[(Diméthyl tertio-butylsiloxy-4 méthoxy-3 phényl)hydroxyméthyl]-2 (méthylènedioxy-3,4 benzyl)-3 butanolide-4 (-)-13a et (-)-13b (mélange de deux alcools épimères lévogyres)

La lactone (R)-(+)-1 (0,6 g, 2,72 mmol) et l'aldéhyde 22⁵ (0,72 g, 2,72 mmol), en solution dans du benzène anhydre (10 ml), sont additionnés rapidement à une solution refroidie à 0°C de LHDS (13,6 mmol) puis le mélange est agité vigoureusement à TA pendant 190 min. Après hydrolyse et traitement du mélange réactionnel, on obtient une huile jaune (1,18 g, 90%) qui est utilisée à l'état brut dans la manipulation suivante. Le mélange d'alcools épimères (-)-13a et (-)-13b, qui n'est pas purifiable sans décomposition, a été caractérisé comme suit. IR (CCl_4) ν_{max} : 3490, 2955, 2932, 2856, 1760, 1608 et 1514 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 6,35 à 7,4 (6H, m) H arom. ; 6,3 (s, 1H) OH ; 5,95 (2H, d) O-CH₂-O ; 5,35 (d, J=2 Hz) et 4,8 (d, J=7,5 Hz) CH-OH ; 4,5 à 3,85 (2H, m) H-4 ; 3,85 (3H, d) OCH₃ ; 2 à 3 (4H, m) H-2, H-3 et CH₂Ar : 1.0 (9H, s) Si-CH₃ ; 0.1 (6H, s) Si(CH₃)₂.

(3aR,9S,9aR)-(-)-(Hydroxy-4' méthoxy-3' phényl)-9 méthylénedioxy-6,7 tétrahydro-3a,4,9,9a napho [2,3-c] furanone-1 (3H) (-)-17

Le mélange brut des deux alcools épimères (-)-13a et (-)-13b (lg, 2 mmol) est dissous dans le minimum de CH_2Cl_2 puis traité par de l'acide trifluoroacétique (10 ml). Après 3 h 30 min d'agitation à TA sous courant d'azote, la solution rougeâtre est versée dans de l'eau distillée (15 ml) puis extraite avec CH_2Cl_2 (3 X 30 ml). Après traitement habituel des phases organiques rassemblées, l'huile résiduelle est reprise par le minimum de CH_2Cl_2 , suivi de l'addition de quelques gouttes d'éther, ce qui entraîne la cristallisation du composé (-)-17 (0,58g, 80%) sous forme de fines aiguilles, $F = 223,5-224,5^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D - 73'$ (c 0,46, CHCl_3). Calc. ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$) : C, 67,79 ; H, 5,12 ; Tr. : C, 67,72 ; H, 5,26%. IR (nujol) ν_{max} : 1766 (C=O), 1614, 1514 et 1502 (C=C) cm^{-1} . RMN (DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,95 (1H, s large) OH ; 7 à 6,65 (4H, m) et 6,3 (1H, s) H arom. ; 5,95 (2H, s) O- CH_2 -O ; 4,55 (1H, m) CH_2 O ; 4,25 à 3,9 (2H, m) CH_2 O et H-9 ; 3,83 (3H, s) OCH₃ ; 2,65 à 3,15 (4H, m) H-3a, H-9a et CH_2 -Ar.

[(Diméthyl tertio-butylsiloxy-4 méthoxy-3 phényl)hydroxyméthyl]-2 (méthylénedioxy-3,4 benzyl)-3 butanolide-4 (+)-13a et (+)-13b (mélange de deux alcools épimères)

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour préparer le mélange lévogyre d'alcools épimères (-)-13a et (-)-13b. Après hydrolyse et traitement du mélange réactionnel, on obtient le mélange des deux alcools épimères (+)-13a et (+)-13b (Rdt 91%) sous forme d'une huile orangée, laquelle a été caractérisée par ses spectres IR et de RMN ¹H, et que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

(3aS,9R,9aS)-(+)-(Hydroxy-4' méthoxy-3' phényl)-9 méthylénedioxy-6,7 tétrahydro-3a,4,9,9a napho [2,3-c] furanone-1 (3H) (+)-17

Traité par de l'acide trifluoroacétique (10 ml) de la même manière que les alcools (-)-13a,b, le mélange d'alcools épimères (+)13a,b (1,3 g, 2,67 mmol), en solution dans le minimum de CH_2Cl_2 , fournit après 4 h d'agitation à TA et sous azote l'aryltétraline lactonique (+)-17 (0,71 g), de caractéristiques $F = 224-225,5^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /éther) et $[\alpha]_D + 74'$ (c 0,45, CHCl_3) en accord avec celles observées pour son antipode lévogyre.

(-)-Diméthylmatairésinol (-)-23

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.²⁶ Dans un tricol de 100 ml équipé d'une entrée de gaz, d'un septum et d'un thermomètre à basses températures, on introduit à l'aide d'une seringue du THF anhydre (28 ml) et une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (2,3 ml) 3,68 mmol). A la solution refroidie à 78°C, on additionne sous azote de la diisopropylamine (0,58 ml, 4,14 mmol) fraîchement distillée sur hydrure de calcium. Après 5 min sous agitation magnétique à -40°C, le milieu réactionnel est de nouveau refroidi à -78°C puis traité par une solution de lactone (R)-(+)-2 (0,7 g, 2,97 mmol) dans le THF (7 ml) et laissé à cette température pendant 2 h. A l'énolate lithien ainsi préparé, on additionne lentement le bromure de vératryle 30^{10} (0,685 g, 2,97 mmol) en solution dans un mélange de THF (7 ml) et de HMEPT (0,52 ml). Après 2 h d'agitation à -78°C, le mélange réactionnel est traité par une solution d'HCl 3N puis est extrait au CH_2Cl_2 (3 X 50 ml). Après traitement habituel des extraits réunis, l'huile résiduelle est purifiée sur gel de silice (40 g) en éluant avec un mélange cyclohexane/AcOEt (9/1), ce qui fournit le (-)-diméthylmatairésinol (-)-23 (0,69 g, 61%) sous forme de prismes par cristallisation dans un mélange (AcOEt/cyclohexane), $F = 128,5-130,5^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D - 35'$ (c 1,9, CHCl_3). Litt.^{11a} : $F = 127-128^\circ\text{C}$ (MeOH) et $[\alpha]_D - 35,5'$ (CHCl_3). IR (nujol) ν_{max} : 1754 (C=O), 1608, 1590 et 1514 (C=C) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 6,5 à 7,0 (6H, m) H arom. ; 4,2 (1H, m) et 3,95 (1H, m) H-4 ; 3,9 (6H, s) et 3,84 (6H, s) OCH₃ ; 3,0 (2H, m) H-6 ; 2,60 (4H, m) H-2, H-3 et H-5.

(-)-Diméthylsécoisolaricirésinol (-)-33

Dans un tricol de 25 ml équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'un septum, on introduit LiAlH_4 (0,19 g, 5 mmol) et du THF anhydre (5 ml). A cette suspension maintenue à 0°C sous courant d'azote, on additionne à l'aide d'une seringue le (-)-diméthylmatairésinol (-)-23 (0,19 g, 0,49 mmol) en solution dans du THF (10 ml). Après 3 h à TA, l'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle (0,5 ml) puis on ajoute successivement de l'eau distillée (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 de l'acétate d'éthyle (3 X 5 ml). Le filtrat, séché sur MgSO_4 puis concentré sous PR, fournit une huile incolore laquelle, par cristallisation dans un mélange CH_2Cl_2 /MeOH fournit le composé (-)-33 (170 mg, 88%), $F = 122,6 - 124^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D - 33,5'$ (c 1, CHCl_3). Litt.²⁷ : $F = 121-123^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D - 33'$ (CHCl_3). IR (nujol) ν_{max} : 3395 (OH), 1608, 1591 et 1514 (C=C) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 6,6 à 6,9 (6H, m) H arom. ; 3,88 (6H, s) et 3,85 (6H, s) OCH₃ ; 3,8 (2H, m) OH ; 3,62 (2H, d, $J \approx 4$ Hz) et 3,49 (2H, d, $J \approx 4$ Hz) CH_2OH ; 2,76 (4H, d large) CH_2 Ar ; 1,7 à 2,1 (2H, m) H-2 et H-3.

(3R,4R)-(-)-Divératryl-3,4 tétrahydrofuranne (brassilignane) (-)-24

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.¹⁵ Dans un ballon de 50 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, le (-)-diméthylsécoisolaricirésinol (-)-33 (90 mg, 0,23 mmol) est dissous dans de l'acétone (20 ml) contenant de l'acide perchlorique à 65% (0,12 ml). Au bout de 20 min de chauffage à reflux léger, le solvant est éliminé sous PR et le résidu est repris par de l'éther (50 ml). La phase étherée est lavée successivement avec une solution de NaHCO_3 à 5% et avec de la saumure, puis elle est séchée (MgSO_4) et évaporée. Le résidu cristallin jaune pâle est repris par le minimum d'éther à chaud. Par lente évaporation du solvant, on obtient de fines aiguilles (70 mg, 81%) du brassilignane (-)-24, $F = 118-119^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D - 45,5'$ (c 0,5, CHCl_3). Litt.¹⁵. $F = 118-119^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /hexane), $[\alpha]_D - 45,4'$ (CHCl_3). IR (nujol) ν_{max} : 1608, 1590 et 1520 (C=C) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 6,6 à 6,95 (6H, m) H arom. ; 3,84 (12H, s) OCH₃ ; 3,62 (2H, d, $J \approx 5$ Hz) et 3,48 (2H, d, $J \approx 5$ Hz) H-2 et H-5 ; 2,5 à 2,75 (4H, m) CH_2 -Ar ; 2 à 2,4 (2H, m) H-3 et H-4.

(-)-Kusunokinol (-)-25

Le mode opératoire utilisé s'inspire de la littérature.²² Dans un tricol de 25 ml équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz, d'un septum et d'un thermomètre à basses températures, on introduit le (-)-diméthylmatairesinol (-)-23 (160 mg, 0,41 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 anhydre (1,5 ml) puis on ajoute du toluène sec (5 ml). A la solution agitée magnétiquement sous azote et refroidie à -78°C , on additionne lentement à l'aide d'une microsiringue une solution d'hydrure de diisobutylaluminium à 25% dans le toluène (0,71 ml, 1,24 mmol). Après 2 h d'agitation à -78°C , on ajoute du méthanol pour détruire l'excès d'hydrure. On laisse revenir à TA, puis on additionne successivement de l'éther (2,6 ml), une solution de NaCl saturée (2,6 ml), de l'eau distillée (2,6 ml) contenant de l'HCl 6N (0,3 ml) et enfin de l'éther (3,5 ml). La phase organique est décantée et on extrait la phase aqueuse au CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Après séchage (MgSO_4) puis évaporation du solvant sous PR, on obtient un solide blanc que l'on recristallise dans un mélange CH_2Cl_2 /éther, ce qui fournit de fines aiguilles du composé 25 (142 mg, 88%) homogène en CCM dans divers systèmes d'éluants, $F = 146-148^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} -40,7^\circ$ (c 0,7, CHCl_3). La littérature²² indique $F = 147-148^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D -19,8^\circ$ (solvant non déterminé). IR (nujol) ν_{max} : 3343 (OH), 1608, 1590 et 1514 (C=C) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 6,6 à 6,95 (6H, m) H arom. ; 5,34 (1H, s large) CHOH ; 3,5 à 4,2 (2H, m) CH_2O ; 3,91 (6H, s) et 3,88 (6H, s) OCH_3 ; 2 à 3,2 (7H, m) OH, H-3, H-4 et CH_2Ar .

De la même manière que l'antipode (-)-25, nous avons préparé le kusunokinol racémique (\pm)-25 dans le but de préciser l'attribution des signaux des différents carbones, ce qui permet de vérifier que ce composé existe en solution sous les deux formes hémicétaliques épimères.

(+)-Kusunokinol 25

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 148,91 (s) C-3' ; 147,57 (s) C-3'' ; 147,53 (s) C-4'' ; 147,45 (s) C-4' ; 133,08 et 133,42 (2s) C-1'' ; 132,26 et 132,76 (2s) C-1' ; 120,84 (d) C-6'' ; 120,52 (d) C-6' ; 112,40 (d) C-5'' ; 112,23 (d) C-2'' ; 112,01 (d) C-5' ; 111,27 (d) C-2' ; 103,45 et 98,97 (2d) C-2 ; 72,31 et 72,70 (2t) C-5 ; 55,89 (q) OCH_3 ; 53,15 et 51,98 (2d) C-3 ; 46,08 et 42,91 (2d) C-4 ; 39,16 et 38,80 (2t) C-6 ; 38,37 et 33,50 (2t) C-7.

(-)-Kusunokinine (-)-26

A une solution refroidie de LDA (5,09 mmol) dans du THF anhydre (10 ml), on injecte une solution de lactone (R)-(+)-2 (0,99 g, 4,19 mmol) dans du THF (9 ml). Après 2 h d'agitation à -78°C sous azote, le bromure de pipéronyle 31²³ (0,90 g, 4,19 mmol), dissous dans un mélange de THF (6 ml) et de HMPT (0,74 ml), est additionné lentement puis le milieu réactionnel est abandonné à -78°C pendant 2 h. Après hydrolyse et traitement de la solution organique, l'huile jaune pâle obtenue est purifiée sur gel de silice (40 g) en éluant avec un mélange toluène/AcOEt (95/5) ce qui fournit la (-)-kusunokinine (-)-26 (1,26 g, 81%) amorphe et homogène en CCM, $[\alpha]_D^{25} -35,8^\circ$ (c 1,1, CHCl_3). Litt.²² : $[\alpha]_D^{25} -31,4^\circ$ (CHCl_3). IR (film) ν_{max} : 1772 (C=O), 1608, 1590 et 1514 (C=C) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 6,5 à 7 (6H, m) H arom. ; 5,97 (2H, s) $\text{O-CH}_2\text{-O}$; 4,2 (1H, m) et 3,9 (1H, m) H-4 ; 3,89 (3H, s) et 3,87 (3H, s) OCH_3 ; 2,95 (2H, m) H-6 ; 2,54 (4H, m) H-2, H-3 et H-5.

(-)-Diméthoxy-3',4' désméthylénédioxy-3',4' cubébine (-)-27

A une solution refroidie à -78°C de (-)-kusunokinine (-)-26 (0,28 g, 0,75 mmol) dans un mélange de CH_2Cl_2 (2,5 ml) et de toluène anhydre (6 ml), on additionne lentement et sous courant d'azote une solution d'hydrure de diisobutylaluminium à 25% dans le toluène (1,3 ml, 2,27 mmol) puis le mélange est agité magnétiquement pendant 2 h à -78°C . Après hydrolyse et traitement du mélange réactionnel, l'huile incolore obtenue est reprise à chaud par le minimum d'éther. Par refroidissement, on obtient l'hémicétal (-)-27 (0,23 g, 83%) homogène en CCM, sous forme de fines aiguilles, $F = 88-90^\circ\text{C}$ et $[\alpha]_D^{25} -53,1^\circ$ (c 0,9, CHCl_3). Litt.¹⁷ : $F = 89-91^\circ\text{C}$ (éther), $[\alpha]_D$ non précisé. IR (nujol) ν_{max} : 3342 (OH), 1602, 1590, 1514 et 1502 (C=C) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 6,5 à 6,95 (6H, m) H arom. ; 5,95 (2H, s) $\text{O-CH}_2\text{-O}$; 5,26 (1H, s large) CHOH ; 3,5 à 4,2 (2H, m) CH_2O ; 3,87 (3H, s) et 3,83 (3H, s) OCH_3 ; 2 à 2,86 (7H, m) OH, H-3, H-4 et CH_2Ar .

(-)-O-Benzylarctigénine (-)-28

A une solution refroidie à -78°C de LDA (3,6 mmol) dans du THF anhydre (6 ml), on ajoute la β -vératryl- γ -butyrolactone (R)-(+)-2 (0,71 g, 3 mmol) en solution dans le THF (6 ml). Après 2 h d'agitation à -78°C sous azote, on additionne le bromure d'O-benzylvanillyle 32¹⁶ (0,92 g, 3 mmol) dans un mélange de THF (6 ml) et de HMPT (0,55 ml) puis la solution est abandonnée à -78°C pendant 2 h. Après hydrolyse et traitement du mélange réactionnel, l'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (40 g) en éluant avec un mélange toluène/AcOEt (97/3), ce qui fournit la (-)-O-benzylarctigénine (-)-28 (1,16 g, 83%) sous forme d'un composé amorphe, $[\alpha]_D -26^\circ$ (c 1,3, CHCl_3). Calc. ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6$) : C, 72,70 ; H, 6,54 ; O, 20,75 ; Tr. : C, 72,39 ; H, 6,56 ; O, 20,46%. IR (CHCl_3) ν_{max} : 1772 (C=O), 1608, 1590 et 1514 (C=C) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 7,3 à 7,5 (5H, m) H arom. ; 6,5 à 6,9 (6H, m) H arom. ; 5,11 (2H, s) PhCH_2O ; 4,1 (1H, m) et 3,9 (1H, m) H-4 ; 3,82 (6H, s) et 3,79 (3H, s) OCH_3 ; 2,9 (2H, m) ; 2,5 (4H, m) H-2, H-3 et H-5.

(-)-Arctigénine (-)-29

Dans un flacon à hydrogéner de 250 ml, on place de la (-)-O-benzylarctigénine (-)-28 (520 mg, 4,16 mmol) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle (10 ml) et d'acide acétique (5 ml), et on ajoute du charbon palladié (100 mg). Le flacon est relié à un appareil de Parr, puis l'hydrogénolyse est conduite pendant 16 h à TA sous une pression d'hydrogène de 3 bars. Après double filtration sur papier et évaporation des solvants sous PR, l'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (10 g) en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 /MeOH (99/1), ce qui fournit la (-)-arctigénine (-)-29 (240 mg, 57%) sous forme d'un composé amorphe et homogène en CCM, $[\alpha]_D^{25} -33^\circ$ (c 0,8, EtOH). Litt.²¹ : $[\alpha]_D -28,69^\circ$ (EtOH). IR

(CHCl₃) ν_{\max} : 3454 (OH), 1772 (C=O), 1608 et 1514 (C=C) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 6,6 à 7 (6H, m) H arom. ; 5,7 (1H, s large) OH, 4,15 (1H, m) et 3,95 (1H, m) H-4 ; 3,9 (3H, s) et 3,86 (6H, s) OCH₃ ; 2,95 (2H, m) H-6 ; 2,55 (4H, m) H-2, H-3 et H-5.

[(Diméthoxy-3,4 phényl)hydroxyméthyl]-2 (diméthoxy-3,4 benzyl)-3 butanolide-4 (-)-14a et (-)-14b (mélange de deux alcools épimères)

Dans un tricol de 100 ml équipé d'une entrée de gaz, d'un septum et d'un thermomètre à basses températures, on introduit de l'hexaméthylidisilylamine (4,45 ml, 21 mmol) puis, goutte à goutte sous azote et à -10°C, une solution de n-Buli 1,6 M dans l'hexane (12 ml, 19,2 mmol). Au LHDS ainsi préparé et maintenu à 0°C, on additionne rapidement à l'aide d'une seringue une solution de β -vératryl- γ -butyrolactone (R)-(+)-2 (1 g, 4,24 mmol) et de diméthoxy-3,4 benzaldéhyde (0,70 g, 4,24 mmol) dans du benzène anhydre (15 ml). Il se forme instantanément une suspension blanche qui est agitée pendant 4 min avant d'être traitée par une solution de HCl 6N refroidie à -20°C. La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 40 ml). Après lavage des extraits rassemblés par une solution de NaHCO₃ à 5%, suivi du traitement habituel, l'huile jaune résiduelle est filtrée sur une colonne de silice (20 g). Le mélange des deux alcools épimères (-)-14a et (-)-14b (1,5 g, 88%) est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle qui a été caractérisée par ses propriétés spectrales, et qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. IR (film) ν_{\max} : 3475 (OH), 1766 (C=O), 1608, 1590 et 1514 (C=C) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 6,35 à 7,15 (6H, m) H arom. ; 5,35 (d, J \approx 3 Hz) et 4,93 (d, J \approx 7,5 Hz) CHOH ; 3,9 à 4,5 (2H, m) H-4 ; 3,88 (6H, s) et 3,83 (6H, s) OCH₃ ; 3,7 (1H, s) OH ; 2,16 à 2,83 (4H, m) H-2, H-3 et CH₂Ar.

(3aR,9S,9aR)-(-)-Diméthoxy-6,7(diméthoxy-3',4'phényl)-9 tétrahydro-3a,4,9,9a naphto[2,3-c] furanone-1(3H) (O-Diméthyl- α -rétroéndrine) (-)-18

Dans un ballon de 50 ml équipé d'une agitation magnétique et d'une garde à silicagel, on agite à TA pendant 4 h une solution du mélange des deux alcools épimères (-)-14a et (-)-14b (1,4 g, 3,48 mmol) dans du CH₂Cl₂ (18 ml) et de l'acide trifluoroacétique (10 ml). Après évaporation sous PR de l'acide et du solvant, le solide marron obtenu est purifié sur gel de silice (30 g), en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/MeOH (300/1) ce qui fournit le composé (-)-18 (1,2 g, 90%), F = 188-189°C (CH₂Cl₂/MeOH) et $[\alpha]_D^{23}$ -57,9° (c 1, acétone). Litt.²² : F = 189,5-191,5°C et $[\alpha]_D^{26}$ -58° (acétone). IR (nujol) ν_{\max} : 1772 (C=O), 1608, 1590 et 1514 (C=C) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 6,87 (2H, s), 6,78 (1H, m), 6,67 (1H, s) et 6,43 (1H, s) H arom. ; 4,53 (1H, m) CH₂-O ; 3,96 à 4,36 (2H, m) CH₂-O et H-9 ; 3,9 (6H, s), 3,85 (3H, s) et 3,63 (3H, s) OCH₃ ; 2,9 à 3,1 (2H, m) H-4 ; 2,4 à 2,7 (2H, m) H-3a et H-9a.

(+)-Diméthylisolaricirésinol (+)-35

Dans un tricol de 25 ml équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'un septum, on prépare une suspension de LiAlH₄ (150 mg, 3,9 mmol) dans du THF anhydre (4 ml). On additionne ensuite à 0°C et sous azote à l'aide d'une seringue et en l'espace de 15 min, une solution de O-diméthyl- α -rétroéndrine (-)-18 (0,19 g, 0,49 mmol) dans du THF (6 ml). Après 2 h 30 min d'agitation, l'analyse en CCM révèle la disparition complète du produit de départ. On traite le milieu réactionnel par de l'acétate d'éthyle (1,5 ml) puis par une solution saturée de NH₄Cl (2 ml). Après extraction du solide gris formé, au moyen de CH₂Cl₂ (3 x 20 ml) puis traitement habituel des phases organiques rassemblées, on obtient un solide blanc (160 mg, 84%) homogène en CCM. Par recristallisation dans le méthanol, le diol (+)-35 est isolé sous forme de fines aiguilles, F = 176-178°C et $[\alpha]_D^{23}$ +12,4° (c 0,6, CHCl₃). Litt.²³ F = 175-177°C et $[\alpha]_D^{23}$ +12° (CHCl₃). IR (nujol) ν_{\max} : 3237 (OH), 1608, 1590 et 1520 (C=C) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 6,73 à 6,86 (2H, m), 6,49 à 6,7 (2H, m) et 6,21 (1H, s) H arom. ; 3,84 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,76 (3H, s) et 3,53 (3H, s) OCH₃ ; 3,43 à 4,13 (5H, m) H-1 et CH₂OH ; 2,63 à 2,83 (2H, m) H-4 ; 2,5 (2H, s large) OH ; 1,6 à 2,15 (2H, m) H-2 et H-3.

REFERENCES

- 1 a) K. TOMIOKA et K. KOGA, *Tetrahedron Lett.*, 3315 (1979) ; b) K. TOMIOKA, H. MIZUGUCHI et K. KOGA, *Tetrahedron Lett.*, 4687 (1978).
- 2 K. ACHIWA, *Heterocycles*, 12, 515 (1979).
- 3 G.H. POSNER, T.P. KOGAN, A.S. HAINES et L.L. FRYE, *Tetrahedron Lett.*, 25, 2627 (1984).
- 4 E. BROWN, J.P. ROBIN et R. DHAL, *Tetrahedron*, 38, 2569 (1982).
- 5 A. GANESHPURE et R. STEVENSON, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1681 (1981).
- 6 J.P. ROBIN, R. DHAL et E. BROWN, *Tetrahedron*, 38, 3667 (1982).
- 7 M. KUHN et A. VON WARTBURG, *Helv. Chim. Acta*, 50, 1546 (1967).
- 8 A.W. SCHRECKER et J.L. HARTWELL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 5916 (1953).
- 9 S.K. CHAUDARY et O. HERNANDEZ, *Tetrahedron Lett.*, 99 (1979).
- 10 D. ENDERS, H. EICHENAUER et D. PIETER, *Chem. Ber.*, 112, 3703 (1979).
- 11 a) R.D. HAWORTH et T. RICHARDSON, *J. Chem. Soc.*, 633 (1935) ; b) S. NISHIBE, M. CHIBA et S. HISADA, *Yakugaku Zasshi*, 97, 1366 (1977) ; ou *Chem. Abstr.*, 88, 105032 (1978).
- 12 D. TAKAOKA, N. TAKAMATSU, Y. SAHEKI, K. KONO, C. NAKAOKA et M. HIROI, *Nippon Kagaku Kaishi*, 2192 (1975).
- 13 L.R. ROW, C. SRINIVASULU, M. SMITH et G.S.R. SUBBA RAO, *Tetrahedron*, 22, 2899 (1966).
- 14 S. NIMGIRAWATH, E. RITCHIE et W.C. TAYLOR, *Aust. J. Chem.*, 30, 451 (1977).
- 15 R.C. CAMBIE, G.R. CLARK, P.A. CRAW, T.C. JONES, P.S. RUTLEGE et P.D. WOODGATE, *Aust. J. Chem.*, 38, 1631 (1985).
- 16 B.R. PRABHU et N.B. MULCHANDANI, *Phytochemistry*, 24, 329 (1985).
- 17 G. RUCKER et B. LANGMANN, *Tetrahedron Lett.*, 457 (1978).
- 18 a) J. SHINODA et M. KAWAGOE, *J. Pharm. Soc. Japan*, 49, 565 (1929) ; b) M. VANHAELLEN et R. VANHAELLEN-FASTRE, *Phytochemistry*, 14, 2709 (1975).

- 19 H. SUZUKI, K.H. LEE, M. HARUNA, T. IIDA, K. ITO ET H.C. HUANG, Phytochemistry, 21, 1824 (1982).
- 20 M.J. BROADHURST, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2502 (1977).
- 21 T. OMAKI, J. Pharm. Soc. Japan, 55, 816 (1935).
- 22 M.E. CISNEY, W.L. SHILLING, W.M. HEARON et D. GOHREN, J. Amer. Chem. Soc., 76, 5083 (1954).
- 23 S.F. FONSECA, J. CAMPELLO, E.S. BARATA et E.A. RUVEDA, Phytochemistry, 17, 499 (1978).
- 24 L.V. DVORNER, R.B. SMYTH et K. MISLOW, J. Amer. Chem. Soc., 80, 486 (1958).
- 25 D. THOMAS, Thèse de docteur d'Université de Paris VI (1981).
- 26 M. TAAFROUT, F. ROUESSAC et J.P. ROBIN, Tetrahedron Lett., 24, 3237 (1983).
- 27 S.F. FONSECA, L.T. NIELSEN et E.A. RUVEDA, Phytochemistry, 18, 1703 (1979).
- 28 P.A. GRIECO, J. Org. Chem., 37, 2363 (1972).
- 29 G.M. ROBINSON et R. ROBINSON, J. Chem. Soc., 1456 (1914).