

## Lignanes. 15. Première Synthèse Totale de la (-)- $\alpha$ -Conidendrine Naturelle<sup>†</sup>

Patrick Boissin, Robert Dhal\* et Eric Brown

Laboratoire de Synthèse Organique, URA-CNRS n°482, Faculté des Sciences,  
Avenue Olivier Messiaen, BP 535, F-72017 Le Mans, France

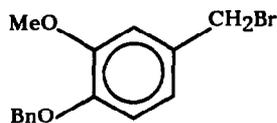
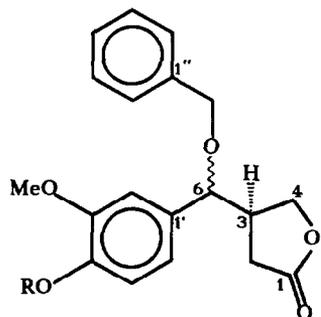
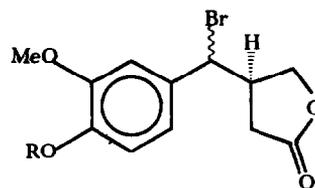
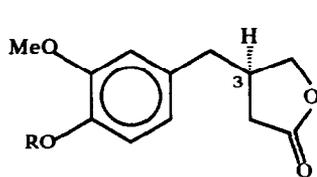
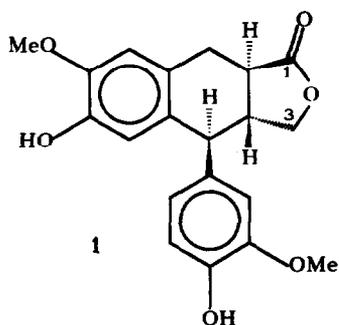
(Received in Belgium 7 November 1991)

**Abstract:** (-)- $\alpha$ -Conidendrin **1** was synthesized according to a general reaction scheme that could be applied to other rétro-lignans as well. Thus, treatment of the optically active  $\beta$ -benzyl- $\gamma$ -butyrolactone (R)-(+)-**4** with NBS, followed with benzyl alcohol, selectively introduced a benzyloxy group in the benzylic position and afforded the mixture of epimers **7**.  $\alpha$ -Alkylation of the lithium enolate of the corresponding silyl ethers **10**, with *O*-benzylvanillyl bromide **11**, gave the trans disubstituted lactones **13** (2 epimers). Catalytic hydrogenolysis (Pd-C) of **13** selectively split the aryl benzyl ether linkage, and gave the compounds **14**. Intramolecular Friedel-Crafts cyclization of the latter, using the benzyloxy group as the leaving group, was induced with  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  and afforded (-)- $\alpha$ -conidendrin **1** in 36% overall yield from methyl  $\alpha$ -vanillylhemisuccinate (R)-(+)-**17**.

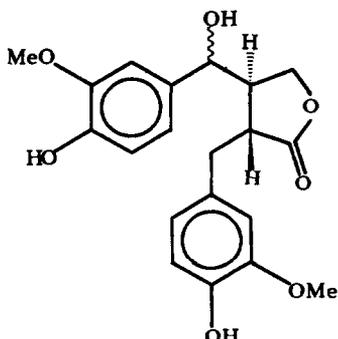
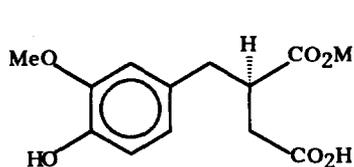
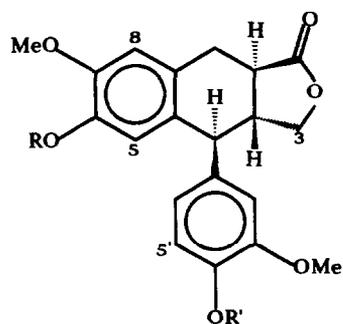
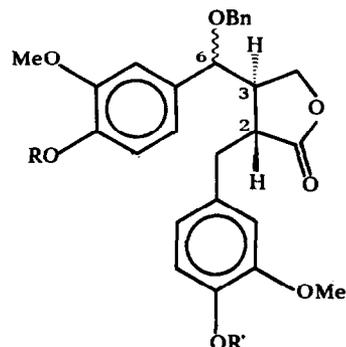
La (-)- $\alpha$ -conidendrine **1** est un lignane appartenant à la série des aryltétralines lactoniques. Sa structure est très inhabituelle dans la mesure où le carbonyle est en position 1, et non pas en position 3 comme c'est le cas pour la majorité des lignanes de la même famille, dont la podophyllotoxine est le chef de file. Pour cette raison, la (-)- $\alpha$ -conidendrine **1** est parfois appelée un rétro-lignane. On connaît essentiellement deux voies d'accès aux rétro-lignanes. La première se ramène à une addition de Michael, sur le buténolide, du carbanion d'un thioacétal d'aldéhyde aromatique, suivie d'alkylation de l'énolate intermédiaire au moyen d'un bromure benzylique convenable (ou bien d'hydroxy-alkylation au moyen d'un aldéhyde aromatique). L'hydrolyse du groupement thioacétal, suivie de réduction du carbonyle et de cyclisation intramoléculaire acidocatalysée, fournit alors le rétro-lignane attendu.<sup>1,2</sup> Un tel schéma de synthèse a été décrit en série racémique : il ne saurait être appliqué en série optiquement active sans qu'on y introduise des modifications importantes qui ne sont d'ailleurs pas évidentes à première vue. La seconde voie d'accès aux rétro-lignanes, également utilisée en série racémique, a été mise au point dans notre laboratoire.<sup>3</sup> Mais celle-ci est aisément transposable en série optiquement active, comme le montre la synthèse totale suivante de la (-)- $\alpha$ -conidendrine **1**.

Au cours d'essais préliminaires réalisés sur des composés racémiques, l'hydroxyle de la ( $\pm$ )- $\beta$ -vanillyl- $\gamma$ -butyrolactone **2**<sup>4</sup> a été protégé sous forme d'éther de *t*-butyldiméthylsilyle, puis le composé brut [( $\pm$ )-**3**] obtenu a été traité par la *N*-bromosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle,<sup>5</sup> suivi d'alkoolyse au moyen d'alcool benzylique du bromure ( $\pm$ )-**5** intermédiaire, lequel n'a pas été purifié. Après chromatographie du produit de réaction, nous avons obtenu le composé *O*-benzylé **8** attendu, mais contaminé par le phénol **7** résultant de l'élimination du groupement protecteur. Nous avons alors répété la séquence précédente, mais en utilisant cette fois le chlorure

<sup>†</sup>Note préliminaire : Boissin, P.; Dhal, R.; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4371.



Bn = PhCH<sub>2</sub>



### Séquences réactionnelles

(±)-**17** → (±)-**2** → (±)-**3** → [(±)-**5**] → (±)-**7** + (±)-**8** (±)-**7** → (±)-**9**

(+)-**17** → (+)-**2** → (+)-**4** → [**6**] → (+)-**7** → (+)-**10** → (+)-**13** → (+)-**14** → (-)-**1** → (-)-**15**

(séquence également réalisée en série racémique)

(+)-**13** → (-)-**16** → (-)-**1**

de triméthylsilyle. La déprotection de l'hydroxyle phénolique est complète au cours du processus final d'extraction et l'on obtient l' $\alpha$ -benzyloxy vanillyl lactone **7** selon la séquence **2**  $\rightarrow$  **4**  $\rightarrow$  [**6**]  $\rightarrow$  **7**, et avec un rendement global de 43% par rapport au composé **2** de départ. Le composé racémique **7** se présente sous la forme d'un mélange cristallin de diastéréomères (au niveau du carbone benzylique), dans un rapport 7/3 d'après la RMN  $^{13}\text{C}$  (voir partie expérimentale).

Pour pouvoir effectuer ensuite l'alkylation par le bromure d'O-benzylvanillyle **11**<sup>6</sup>, nous avons protégé l'hydroxyle phénolique de **7** par un groupement benzyle de façon à obtenir le composé **9**. Malheureusement toutes nos tentatives d'alkylation en  $\alpha$  de la lactone **9** ont échoué et nous n'avons pu obtenir le composé **12** attendu. Nous supposons que la raison de ces échecs est due à l'encombrement stérique des deux groupements benzyloxy de **9**.

Nous avons alors repris la synthèse en utilisant le groupement protecteur triméthylsilyle à la place du groupement benzyle. Nous avons ainsi préparé l'éther silylé **10** que nous avons alkylé à l'état brut au moyen du bromure **11**. L'élimination du groupement triméthylsilyle intervenant au cours du processus d'extraction et de traitement en milieu acide, nous avons finalement obtenu le composé **13**. L'hydrogénéolyse de celui-ci a été conduite dans l'éthanol à température ambiante, en présence de palladium sur charbon, et a fourni le diphenol **14** résultant d'une débenzylation partielle. Le fait que l'hydroxyle benzylique n'ait pas été libéré n'était pas gênant, dans la mesure où la réaction ultérieure intramoléculaire de Friedal et Crafts pouvait être effectuée avec le groupement benzyloxy comme groupement partant. Effectivement, en traitant **13** par  $\text{BF}_3$ , nous avons obtenu l' $\alpha$ -conidendrine **1** racémique avec un rendement de 92%. Le composé **1** n'étant pas facile à caractériser du fait de son insolubilité dans la plupart des solvants, nous l'avons acétylé afin d'obtenir le diacétate **15** qui est beaucoup plus soluble. Nous avons observé pour le composé **15** le même point de fusion et des spectres IR et de RMN identiques à ceux déjà décrits.<sup>1</sup>

La synthèse de l' $\alpha$ -conidendrine **1** ayant été ainsi réalisée en série racémique, il restait à la reproduire en série optiquement active. Ainsi, l' $\alpha$ -vanillylhémisuccinate de méthyle ( $\pm$ )-**17** a été dédoublé au moyen de la ( $\pm$ )- $\alpha$ -méthylbenzylamine, ce qui a fourni l'énantiomère (R)-(+)-**17** optiquement pur, en accord avec des résultats antérieurs.<sup>4</sup> Réduit au moyen d'un très large excès de borohydrure de calcium, l'hémioester (R)-(+)-**17** a fourni la lactone (R)-(+)-**2** avec un rendement de 80%.<sup>4</sup> A partir de celle-ci, l'intermédiaire-clé (3R)-(6R,S)-(+)-**7** a été obtenu sous forme d'un mélange de diastéréomères et avec un rendement global de 56%.

Nous sommes ensuite allés jusqu'au produit (+)-**13** d'alkylation sans apporter de modification notable par rapport à la synthèse racémique. A ce stade, nous avons emprunté deux voies d'accès possibles pour parvenir à la (-)- $\alpha$ -conidendrine **1**. Dans la première voie, le composé (+)-**13** a été hydrogénéolysé, conduisant ainsi au diphenol (+)-**14**, lequel a été cyclisé avec un rendement de 94% en (-)- $\alpha$ -conidendrine **1**, au moyen d'éthérate de trifluorure de bore. Dans la deuxième voie, le composé (+)-**13** a été cyclisé de la même manière, ce qui a donné la (-)-O-6-benzyl- $\alpha$ -conidendrine **16** avec un rendement de 95%. Par hydrogénéolyse, cette dernière a fourni la (-)- $\alpha$ -conidendrine **1**. Cette deuxième voie a l'avantage de permettre de différencier jusqu'à la fin les deux fonctions phénol de la (-)- $\alpha$ -conidendrine **1**, ce qui est intéressant dans le cas où on souhaiterait substituer l'un ou l'autre de façon sélective.

La (-)- $\alpha$ -conidendrine **1** présente deux points de fusion à 226°C et 242°C. Le point de fusion du mélange de deux échantillons de (-)- $\alpha$ -conidendrine **1**, obtenus par chacune des deux voies de synthèse, était identique à celui de chacun des deux échantillons séparés. Pour ceux-ci, nous avons observé des pouvoirs rotatoires spécifiques  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -53,7° et -52,5° ( $\text{Me}_2\text{CO}$ ), en accord avec la littérature.<sup>7</sup>

De même qu'en série racémique, nous avons caractérisé la (-)- $\alpha$ -conidendrine **1** par son diacétate (-)-**15**, dont les spectres IR et de RMN sont identiques à ceux obtenus en série racémique. Un

échantillon de (-)-15 cristallisé dans un mélange chloroforme/éther présente un point de fusion de 126-128°C, alors qu'un échantillon identique cristallisé dans l'éthanol absolu fond entre 221 et 223°C.

### Conclusion

Nous avons réalisé une synthèse efficace de la (-)- $\alpha$ -conidendrine 1, selon un schéma réactionnel général et original, susceptible d'être appliqué à tous les rétrolognanes aryltétraline lactoniques. Ainsi, la (-)- $\alpha$ -conidendrine 1 a été obtenue en huit étapes et avec un rendement global de 36% à partir du (R)-(+)- $\alpha$ -vanillylhémisuccinate de méthyle 17, lequel est facilement préparé en quantités de l'ordre de la dizaine de grammes. Le présent schéma de synthèse comporte deux étapes cruciales, à savoir a) l'introduction sélective d'un groupement benzyloxy en position benzylique de la (R)-(+)- $\beta$ -vanillyl- $\gamma$ -butyrolactone 2, et b) la cyclisation intramoléculaire selon Friedel et Crafts d'un intermédiaire tel que (+)-14, en utilisant le groupement benzyloxy comme groupement partant.

Etant donné que la ( $\pm$ )- $\beta$ -conidendrine et les méthyl ( $\pm$ )- $\alpha$  et ( $\pm$ )- $\beta$ -conidendraï<sup>8</sup> ont été obtenus à partir de la ( $\pm$ )-O-dibenzyl- $\alpha$ -conidendrine,<sup>1</sup> le présent travail représente d'un point de vue formel une synthèse totale de ces trois produits naturels sous forme optiquement active.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Nicolet SDX. Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Varian EM 390 pour le proton et Varian FT80 pour le <sup>13</sup>C. L'échelle des déplacements chimiques est exprimée en ppm (échelle  $\delta$ ). Les spectres de masse ont été réalisés par le CRMPO de Rennes.

Les analyses élémentaires ont été confiées aux Centres de Microanalyse du CNRS de Lyon-Vernaison et de Gif-sur-Yvette.

Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un micropolarimètre Perkin-Elmer 241.

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha}{c \cdot l}$$

$\alpha$  : rotation observée en millidegrés  
 $c$  : concentration en g/100 mL  
 $l$  : longueur de la cellule en cm

**Abréviations utilisées** : PR, Pression réduite ; TA, Température ambiante ; CCM, Chromatographie sur couche mince ; NBS, N-Bromosuccinimide ; POB, Peroxyde de benzoyle ; DMSO, Diméthylsulfoxyde ; THF, Tétrahydrofurane ; HMDS, Hexaméthylidisilazane ; LHMS, Hexaméthylidisilylamidure de lithium ; TMEDA, N, N, N, N'-Tétraméthyléthylènediamine.

#### ( $\pm$ )-3-[4-(Tertio-butyl diméthylsiloxyl)-3-méthoxybenzyl]butan-4-olide (3)

Dans un ballon de 10 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous azote, on dissout la lactone phénolique ( $\pm$ )-2<sup>4</sup> (2,22 g, 10 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (50 mL), on additionne de la triéthylamine (5 mL), du chlorure de tertio-butyl diméthylsilyle (2,27 g, 15 mmol) et quelques cristaux de 4-diméthylaminopyridine. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 16 h à TA. Après trois lavages à l'eau distillée, séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et évaporation des solvants sous PR, on obtient l'éther silylé 3 sous forme d'une huile incolore instable qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. IR (film) 1784 (C=O lactone), 1608, 1585 et 1514 (C=C), 1286, 1163, 1040, 905, 841 et 782 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,83 (1H, d, J = 8 Hz) H arom. ; 6,55 à 6,75 (2H, m) H arom. ; 3,85 à 4,5 (2H, m) CH<sub>2</sub>O ; 3,8 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 2,05 à 3,05 (5H, m) H aliph. ; 1,0 (9H, s) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C ; 0,13 (6H, s) SiCH<sub>3</sub>.

#### ( $\pm$ )-3-[ $\alpha$ -Bromo-4-(tertio-butyl diméthylsiloxyl)-3-méthoxybenzyl]butan-4-olide (5)

Dans un ballon de 250 mL placé sous azote et muni d'un réfrigérant, on introduit la lactone ( $\pm$ )-3 (0,84 g, 2,5 mmol), du CCl<sub>4</sub> (100 mL) préalablement filtré sur alumine basique, de la NBS (0,49 g, 2,75 mmol) et du POB (12 mg, 0,05 mmol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 1 h puis

est lavé par NaOH 15%, puis avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et enfin à la saumure. Après séchage (MgSO<sub>4</sub>) et filtration, le solvant est évaporé sous PR. On obtient ainsi le bromure **5** (1 g, 96%) sous forme d'une huile colorée instable que l'on utilise telle quelle à l'étape suivante. IR (film) 1790 (C=O lactone), 1602, 1585 et 1514 (C=C), 1292, 1169, 1040, 905, 841 et 788 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,9 (3H, signal large) H arom. ; 4,9 (1H, d, J = 10 Hz) CHBr ; 3,8 à 4,7 (2H, m) CH<sub>2</sub>O ; 3,86 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 1,9 à 3,5 (3H, m) H aliph. ; 1,0 (9H, s) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C ; 0,16 (6H, s) SiCH<sub>3</sub>.

( $\pm$ )-3-[ $\alpha$ -Benzyloxy-4-(tertio-butyl diméthylsiloxo)-3-méthoxybenzyl]butan-4-olide (**8**)

A une solution de dérivé bromé ( $\pm$ )-**5** (2,8 g, 8,3 mmol) dans l'éther sec (80 mL), on ajoute de l'alcool benzylique (1,5 g, 13,9 mmol), et le mélange réactionnel est agité magnétiquement à TA pendant 20 h. Après lavage à la saumure, séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et évaporation du solvant sous PR, on obtient la lactone benzylée ( $\pm$ )-**8** contaminée par de l'alcool benzylique. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (rapport 20/1, toluène/AcOEt 95/5) fournit le composé ( $\pm$ )-**8** (0,52 g, 1,2 mmol) et une fraction (1,3 g) contaminée par le phénol libre ( $\pm$ )-**7**. IR (film) 1778 (C=O), 1602, 1585 et 1514 (C=C), 1286, 1169, 1069, 1028, 905, 841 et 782 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,4 (5H, s) H phényle ; 6,75 à 7,05 (3H, m) H arom. ; 3,9 à 4,6 (5H, m) H-6, CH<sub>2</sub>O ; 3,83 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 2,4 à 3,1 (2H, m) H-3 et H-2(A) ; 2,23 (1H, dd, J<sub>AB</sub> = 8 Hz, J<sub>2(B)-3</sub> = 3 Hz) H-2(B) ; 1,0 (9H, s) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C ; 0,16 (6H, s) SiCH<sub>3</sub>.

( $\pm$ )-3-( $\alpha$ ,4-Dibenzoyloxy-3-méthoxybenzyl)butan-4-olide (**9**)

Dans un ballon de 10 mL, on dissout la lactone ( $\pm$ )-**7** (0,60 g, 1,8 mmol) dans de l'acétone anhydre (5 mL) et on ajoute K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,542g, 3,9 mmol), KI (12 mg) et du chlorure de benzyle (0,47 mL, 4 mmol). L'ensemble est porté à reflux pendant 12 h. L'acétone est évaporée sous PR, le résidu est repris par HCl 1N puis est extrait au moyen de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les extraits organiques sont lavés à la saumure, séchés sur MgSO<sub>4</sub> et filtrés. Après évaporation du solvant sous PR, on obtient une huile que l'on agite magnétiquement sous azote et en présence de cyclohexane (40 mL) pour éliminer le chlorure de benzyle résiduel. On isole ainsi la lactone ( $\pm$ )-**9** (604 mg, 80%) sous forme d'un solide blanc, F = 110-115°C. Anal. Calc. pour C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> : C, 74,62 ; H, 6,26 ; O, 19,12. Tr. C, 74,57 ; H, 6,42 ; O, 18,85. IR (film, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1775 (C=O), 1594 et 1513 (C=C), 1263, 1169 et 1025 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,25 à 7,65 (10H, m) H phényle ; 6,75 à 7,01 (3H, m) H arom. ; 5,23 (2H, s) PhCH<sub>2</sub>OAr ; 4,1 à 4,63 (5H, m) PhCH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>O, H-6 ; 3,92 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 2,5 à 3,1 (2H, m) H-2(A) et H-3 ; 2,25 (1H, dd, J<sub>AB</sub> = 7 Hz, J<sub>2-3</sub> = 3 Hz) H-2(B).

Tentative d'alkylation de l'O-dibenzyl lactone ( $\pm$ )-**9**

Dans un ballon de 50 mL équipé d'un septum, d'une aiguille entrée de gaz, d'une seringue garnie de silicagel et d'une agitation magnétique, on prépare à 0°C de la LHMS par addition de n-BuLi en solution 1,6N dans l'hexane (0,66 mL, 1,06 mmol) à de l'HMS (0,24 mL, 1,12 mmol). On ajoute alors à -78°C l'O-dibenzyl lactone ( $\pm$ )-**9** (233 mg, 0,56 mmol) en solution dans le THF sec (4 mL). On laisse revenir à TA pendant 1 h, puis le mélange réactionnel est refroidi à -78°C et on additionne en 2 h du bromure d'O-benzylvanillyle **11**<sup>6</sup> (172 mg, 0,56 mmol) en solution dans le THF sec. Après 6 h d'agitation magnétique à -78°C, la CCM reste inchangée. On ajoute alors de la TMEDA (0,1 mL, 0,66 mmol). Après 1 h à -78°C, la CCM ne montre pas d'évolution. Après 12 h à TA, on récupère l'O-dibenzyl lactone ( $\pm$ )-**9** (94 mg) par cristallisation dans l'éther, F = 123-126°C.

(3R)-(+)-3-(4-Hydroxy-3-méthoxybenzyl)butan-4-olide (**2**)

La lactone (R)-(+)-**2** a été obtenue sous forme de longues aiguilles, F = 119,4-120°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éther) et  $[\alpha]_D^{23}$  +10,2° (c 0,93, CHCl<sub>3</sub>), en utilisant la méthode décrite.<sup>4</sup>

(3R)-(+)-3-(4-Triméthylsiloxo-3-méthoxybenzyl)butan-4-olide (**4**)<sup>9</sup>

Dans un ballon de 100mL muni d'une agitation magnétique, on dissout la vanillyl lactone (+)-**2**

(2,22 g, 10 mmol) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL), puis on additionne de la pyridine (5 mL) et du chlorotriméthylsilane (2 mL, 16 mmol). La solution est placée sous azote et agitée pendant 1 h 20 min. Elle est lavée à la saumure puis elle est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée sous PR. Le résidu est repris et évaporé par 3 fois 10 mL de toluène pour entraîner les restes de pyridine. On obtient ainsi l'éther silylé (+)-4 (2,95 g, Rdt brut quantitatif) sous forme d'une huile incolore qui n'est pas purifiable sans décomposition. Cette huile est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. IR (film) 1778 (C=O), 1602, 1585, 1514, 1163, 905 et 846  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,85 (1H, d, J = 8 Hz) H-5' ; 6,67 (1H) H-2' ; 6,62 (1H, dd) H-6' ; 4,35 (1H, dd) H-4(A) ; 4,00 (1H, dd) H-4(B) ; 3,80 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 2,0 à 3,0 (5H, m)  $\text{CH}_2$ -2,6 et H-3 ; 0,2 (9H, s)  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ .

(3R)-(6R,S)-(+)-3-( $\alpha$ -Benzyloxy-4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)butan-4-olide (7)<sup>9</sup>

Dans un ballon de 250 mL muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit la lactone  $\text{Q}$ -silylée (+)-4 (brute, 1,459 g, 5 mmol), du  $\text{CCl}_4$  (100 mL) préalablement filtré sur alumine basique, de la NBS (1 g, 5,6 mmol) et du POB (70 mg, 0,29 mmol). Le milieu réactionnel est placé sous azote et porté à reflux pendant 2h. Le solvant est évaporé sous PR, le solide obtenu est dissous dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL), additionné d'éther éthylique (50 mL) et d'alcool benzylique (2 mL, 19,3 mmol). L'ensemble est abandonné sous agitation pendant 48 h, puis on lave par HCl 1N, sèche ( $\text{MgSO}_4$ ), filtre et évapore sous PR. L'huile résiduelle est agitée en présence de cyclohexane (50 mL) pendant 16 h. Le solide brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (rapport 25/1, éluant cyclohexane/éther 6/4). On isole ainsi la benzyloxylactone (+)-7 à l'état cristallisé, F = 128-132°C (0,918 g, 56%) purifiable par recristallisation dans l'éther, F = 135,5-136,6°C et  $[\alpha]_D^{25} +122^\circ$  (c = 1,05,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Anal. Calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$  : C, 69,50 ; H, 6,14 ; O, 24,36. Tr. C, 69,54 ; H, 6,05 ; O, 24,50. IR (film,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3425 (OH phénol), 1772 (C=O), 1602, 1520, 1274 et 1028  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : identique à celui du composé racémique ci-dessous, si ce n'est qu'on observe ici un signal à  $\delta$  6,5 ppm (1H, s large, OH phénolique).

Racémique ( $\pm$ )-7 : Anal. Calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$  : C, 69,50 ; H, 6,14 ; O, 24,36. Tr. C, 69,49 ; H, 6,19 ; O, 24,21. IR (film,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 3425 (OH phénol), 1772 (C=O), 1602, 1520, 1274 et 1028  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,4 (5H, s) H phényle ; 7,02 (1H, d, J = 8 Hz) H arom. ; 6,90 (2H, m) H arom. ; 6,0 (1H, s large) OH phénol ; 4,0 à 4,75 (5H, m)  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}$  et H-6 ; 3,92 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 2,5 à 3,1 (2H, m) H-3 et H-2(A) ; 2,25 (1H, dd,  $J_{\text{AB}} = 7$  Hz,  $J_{2(\text{B})-3} = 3$  Hz) H-2(B). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176,7 (s) C-1 ; 147,3 (s) C-3\* ; 146,1 (s) C-4\* ; 137,8 (s) C-1" ; 130,9 (s) C-1' ; 128,5 (d) C-3",-5" ; 128,0 (d) C-2",-6" et C-4" ; 120,5 (d) C-6' ; 114,7 (d) C-5' ; 109,0 (d) C-2' ; 82,0 et 81,4 (2d) C-6 épimérique (rapport 7/3) ; 71,0 (t) C-7" ; 70,4 (t) C-4 ; 69,9 (C-4 ou C-7" épimérique) ; 56,0 (q)  $\text{CH}_3\text{O}$  ; 42,4 (d) C-3 ; 31,4 (t) C-2.

(3R)-(6R,S)-(+)-3-( $\alpha$ -Benzyloxy-4-triméthylsiloxy-3-méthoxybenzyl)butan-4-olide (10)<sup>9</sup>

Dans un ballon de 100 mL muni d'une agitation magnétique, on dissout la lactone phénolique (+)-7 (0,827 mg, 2,52 mmol) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec (40 mL) puis on additionne de la pyridine (5 mL) et du chlorotriméthylsilane (0,45 g, 4,1 mmol). La solution placée sous azote est agitée pendant 1 h 30 min à TA. Elle est ensuite lavée à la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée sous PR. Le résidu est repris et évaporé par 3 fois 10 mL de toluène pour entraîner les restes de pyridine. On obtient ainsi l'éther silylé (+)-10 sous la forme d'une huile incolore (Rdt 100%) et instable, que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante d'alkylation. IR (film) 1778 (C=O), 1602, 1585, 1514, 1288, 1028, 905 et 846  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 à 7,33 (5H, m) H phényle ; 7,03 à 6,83 (3H, m) H arom. ; 4,66 à 4,15 (5H, m) H-6,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$  ; 3,88 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 3,06 à 2,0 (1H, m) ; 2,4 (1H, s) ; 2,25 (1H, dd,  $J_{\text{AB}} = 7$  Hz,  $J_{2\text{B}-3} = 3$  Hz) H-2B ; 0,25 (9H, s)  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ .

(2R,3R)-(6R,S)-(+)-2-(4-Benzyloxy-3-méthoxybenzyl)-3-( $\alpha$ -benzyloxy-4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)butan-4-olide (13)<sup>9</sup>

Dans un ballon de 50 mL équipé d'un septum, d'une aiguille entrée de gaz et d'une seringue garnie

de silicagel, on introduit à l'aide d'une seringue une solution de *n*-BuLi 1,6M dans l'hexane (2,4 mL, 3,84 mmol) et de l'HMDS (0,8 mL, 5,16 mmol). Après 5 min d'agitation magnétique à TA, le contenu du ballon est refroidi à -78°C. Le précipité blanc de LHMDS est alors dissous par addition de THF anhydre (5 mL) introduit à l'aide d'une seringue. La lactone (+)-10 (1 g, 2,5 mmol) en solution dans le THF anhydre (7 mL) est ensuite additionnée. Après 50 min d'agitation, on ajoute goutte à goutte en 1 h le bromure d'*O*-benzylvanillyle 11<sup>6</sup> (0,77 g, 2,58 mmol) fraîchement préparé et en solution dans le THF (7 mL). Après 6 h d'agitation à -78°C, le mélange réactionnel est traité par une solution d'HCl 1N concentré puis on extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure, puis elles sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous PR. On obtient ainsi le composé (+)-13 (1,289 g, Rdt brut 92%) sous forme d'une mousse purifiable par chromatographie sur colonne de gel de silice (rapport 35/1, éluant toluène/AcOEt 99/1), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +62,9° (c 0,9, CHCl<sub>3</sub>). Les spectres IR et de RMN sont identiques à ceux du composé racémique (voir ci-dessous) si ce n'est qu'on observe un signal à  $\delta$  7,8 ppm (1H, s large, OH phénolique). Anal. Calc. pour C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> : C, 73,63 ; H, 6,18 ; O, 20,19. Tr. C, 73,78 ; H, 6,36 ; O, 20,10.

Racémique ( $\pm$ )-13 : IR (film, CHCl<sub>3</sub>) 1766 (C=O), 1602, 1514 et 1028 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,35 (10H, m) H arom. ; 6,35 à 7,10 (6H, m) H arom. ; 6,20 (1H, s large) OH phénol ; 5,12 (2H, s) ArOCH<sub>2</sub> ; 3,6 à 4,6 (5H, m) CH<sub>2</sub>O et H-6 ; 3,75 (6H, s) OCH<sub>3</sub> ; 2,3 à 2,8 (4H, m) H aliph.

(2R,3R)-(6R,S)-(+)-2-(4-Hydroxy-3-méthoxybenzyl)-3-( $\alpha$ -benzyloxy-4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)butan-4-olide (14)<sup>9</sup>

Dans une bombe à hydrogénation de 500 mL, on dissout la lactone di-*O*-benzylée (+)-13 (0,347 g, 0,62 mmol) dans EtOH à 95% (100 mL), puis on ajoute du charbon palladié à 10% (30 mg). La bombe est alors reliée à un appareil de Parr. L'hydrogénation est conduite pendant 16 h à TA sous une pression de 3 bars. Après élimination du catalyseur par double filtration sur papier filtre et évaporation du solvant sous PR, on obtient la mono-*O*-benzylolactone (+)-14 (0,270 g, 93%) sous forme d'une mousse blanche légèrement contaminée (d'après la CCM) par un composé qui est probablement de l'hydroxymatairésinol 18. Le composé (+)-14 attendu est cristallisable dans CHCl<sub>3</sub>, F = 148,5-151°C et [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +51,2° (c 1, CHCl<sub>3</sub>). Les spectres IR et de RMN de (+)-14 sont identiques à ceux du mélange racémique correspondant (voir ci-dessous), si ce n'est qu'on observe ici un signal à  $\delta$  5,4 ppm (1H, s large, OH phénolique). Anal. Calc. pour C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub> : C, 69,81 ; H, 6,08 ; O, 24,11. Tr. C, 69,93 ; H, 6,10 ; O, 24,28.

Racémique ( $\pm$ )-14 : IR (film, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 1766 (C=O), 1608, 1514 et 1034 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,40 (5H, m) H arom. ; 6,40 à 7,10 (6H, m) H arom. ; 5,7 (2H, s large) OH phénol ; 4,0 à 4,7 (5H, m) CH<sub>2</sub>O et H-6 ; 3,81 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 3,75 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 2,3 à 2,9 (4H, m) H aliph.

(-)- $\alpha$ -Conidendrine (1)<sup>9</sup>

Dans un ballon de 50mL, on dissout la lactone (+)-14 (130 mg, 0,28 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), puis on introduit de l'éthérate de BF<sub>3</sub> (0,1 mL, 0,8 mmol). La solution est agitée magnétiquement pendant 40 min puis elle est lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous PR. On obtient la (-)- $\alpha$ -conidendrine 1 sous forme d'un solide blanc (94 mg, 94%) F = 123-128°C et [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -50,7° (c 1, Me<sub>2</sub>CO). Par filtration sur silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, on isole le composé (-)-1 purifié, F = 226°C (avec sublimation et formation de cristaux en aiguilles, F = 242°C) et [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -52,5° (c 1, Me<sub>2</sub>CO). Litt.<sup>7</sup> F = 255-256°C et [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -54,5° (c 2,1, Me<sub>2</sub>CO). La (-)- $\alpha$ -conidendrine 1 est caractérisée plus complètement par passage au diacétate, plus soluble dans les solvants usuels. ( $\pm$ )- $\alpha$ -Conidendrine 1 racémique. F = 271-276°C. Litt.<sup>1</sup> F = 257-260,5°C.

(-)-*O*-Diacétyl- $\alpha$ -conidendrine (15)<sup>9</sup>

Dans un ballon de 10 mL muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on dissout la (-)- $\alpha$ -conidendrine 1 (56 mg, 0,157 mmol) dans un mélange d'anhydride acétique (1,30 mL) et de pyridine

(2 mL). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3 h. La solution est évaporée sous PR et le résidu est repris par du toluène et évaporé pour chasser toute trace de pyridine. Le diacétate (-)-**15** ainsi obtenu est alors recristallisé dans un mélange chloroforme/éther, F = 126–128°C (F = 221–223°C à partir de l'éthanol absolu) (54 mg, 78%),  $[\alpha]_{\text{D}} -69,3^{\circ}$  (c 0,4, Me<sub>2</sub>CO). Litt.<sup>10</sup> F = 220–222°C et  $[\alpha]_{\text{D}} -70,6^{\circ}$  (c 0,1). Les spectres IR et de RMN de (-)-**15** sont identiques à ceux obtenus pour le composé racémique ci-dessous.

**Racémique** ( $\pm$ )-**15**. IR (film, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1772 (C=O lactone), 1761 (C=O ester), 1602, 1509, 1368, 1216, 1198 et 993 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,1 (1H, d, J = 8 Hz) H-5' ; 6,86 (1H, s) H-8 ; 6,8 (1H, dd) H-6' ; 6,75 (1H, pic) H-2' ; 6,6 (1H, s) H-5 ; 3,7 à 4,4 (3H, m) CH<sub>2</sub>O et H-4 ; 3,85 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 3,77 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 2,9 à 3,5 (2H, m) CH<sub>2</sub>-9 ; 2,4 à 2,9 (2H, m) H-3a et H-9a ; 2,30 (3H, s) CH<sub>3</sub>CO et 2,21 (3H, s) CH<sub>3</sub>CO.

**(-)-O-6-Benzyl- $\alpha$ -conidendrine (16)**

Dans un ballon de 100 mL muni d'une agitation magnétique, on dissout la di-O-benzylactone (+)-**13** (0,138 g, 0,25 mmol) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (20 mL) et on ajoute de l'éthérate de BF<sub>3</sub> (0,115 g, 0,8 mmol). Le milieu se colore en violet. Après 30 min d'agitation, la solution est lavée à la saumure puis elle est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous PR. On obtient la (-)-O-6-benzyl- $\alpha$ -conidendrine **16** sous forme d'un solide blanc (0,106 mg, 95%), F = 179,5–183°C et  $[\alpha]_{\text{D}} -96^{\circ}$  (c 1, Me<sub>2</sub>CO). Anal. Calc. pour C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> : C, 72,63 ; H, 5,87 ; O, 21,5. Tr. C, 72,46 ; H, 5,78 ; O, 21,75. SM. Calc. pour C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> : 446,1729. Tr. 446,1743. IR (film, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3500 (OH libre), 3407 (OH lié), 1772 (C=O), 1608, 1514, 1274, 1210, 1110, 1087, 987 et 911 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,3 (5H, s) H arom. ; 6,95 (1H, d, J<sub>5'-6'</sub> = 8 Hz) H-5' ; 6,8 (1H, s) H-8 ; 6,7 (1H, dd, J<sub>6'-5'</sub> = 8 Hz, J<sub>6'-2'</sub> = 2 Hz) H-6' ; 5,06 et 4,93 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 12,5 Hz) PhCH<sub>2</sub>O ; 3,8–4,5 (3H, m) CH<sub>2</sub>O-3 et H-4 ; 3,95 (3H, s) OCH<sub>3</sub>-3' ; 3,76 (3H, s) OCH<sub>3</sub>-7 ; 3,0–3,4 (2H, m) CH<sub>2</sub>-9 ; 2,4–2,9 (2H, m) H-3a et H-9a.

**Préparation de la (-)- $\alpha$ -conidendrine (1) à partir de la (-)-O-6-benzyl- $\alpha$ -conidendrine (16)**

Dans une bombe à hydrogénation de 250 mL, on dissout la (-)-O-6-benzyl- $\alpha$ -conidendrine **16** (0,101 g, 0,22 mmol) dans de l'acétate d'éthyle (30 mL). On introduit ensuite EtOH à 95% et du Pd/C à 10% (25 mg). La bombe est reliée à un appareil de Parr et l'hydrogénolyse est conduite à TA pendant 6 h sous une pression de 3 bars en hydrogène. Après élimination du catalyseur par double filtration sur papier filtre et évaporation du solvant sous PR, on obtient la (-)- $\alpha$ -conidendrine **1**, F = 226–230°C et  $[\alpha]_{\text{D}} -53,7^{\circ}$  (c 0,4, Me<sub>2</sub>CO). F = 224–230°C pour le mélange préparé avec un échantillon de **1** obtenu par la première méthode (voir ci-dessus).

**Références et Notes**

- Dhal, R.; Nabi, Y.; Brown, E. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2005.
- Pelter, A.; Ward, R.S.; Pritchard, M.C.; Kay, I.T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, p. 1603.
- Boissin, P.; Dhal, R.; Brown, E. *J. Chem. Res.*, sous presse.
- Daugan, A.; Brown, E. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 110.
- Ishiguro, I.; Mizuguchi, H.; Imioku, K.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 609.
- Enders, D.; Eichenaver, H.; Pieter, D. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3703.
- Freudenberg, K.; Knof, L. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2957.
- a) Cambie, R.C.; Pang, G.T.M.; Parnell, J.C.; Rodrigo, R.; Weston, R.J. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2741 ; b) Cambie, R.C.; Clark, G.R.; Craw, P.A.; Jones, T.C.; Rutledge, P.S.; Woodgate, P.D. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1631.
- Manipulation également réalisée en série racémique.
- Cambie, R.C. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2741.