

Lignanes. 16. Premières Synthèses Totales du (+)-Wikstromol, de la (-)-Trachélogénine, de la (-)-Nortrachélogénine et des lignoïdes apparentés

Melle Kenza Khamlach, 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 9 September 1992)

Abstract : Racemic and optically active α,β -dibenzyl- γ -butyrolactones (of synthetic origin) were hydroxylated in the α position with respect to the carbonyl group, using oxygen in the presence of LHDS. This led to (-)-trachelogenin **1**, (-)-nortrachelogenin **2** and (+)-wikstromol **3**, whose interesting pharmacological properties were recently described. These natural lignans were correlated to (\pm)-methyltrachelogenin **12** whose relative structure was definitely established by X-ray crystallography.

Les α,β -dibenzyl- γ -butyrolactones constituent une classe relativement diversifiée et répandue de lignanes.¹ Un petit nombre de représentants de cette classe comportent un groupement hydroxyle en α du carbonyle. Parmi ceux-ci, il faut citer la (-)-trachélogénine (-)-**1** et la (-)-nortrachélogénine (-)-**2**.^{2,3} Le (+)-wikstromol (+)-**3** a été isolé pour la première fois en 1976 à partir de *Wikstroemia viridiflora*.⁴ En 1979, Kato isole le (+)-wikstromol (+)-**3** de *Wikstroemia indica*, auquel il donne le nom de (+)-nortrachélogénine.⁵ Le wikstromol (+)-**3** a été également extrait de deux espèces de *Wikstroemia foetida*, dont l'extrait éthanolique a démontré une activité antitumorale sur la leucémie P 388.⁶ Enfin le (-)-mériodinol (-)-**4** isolé en 1988 de *Zanthoxylum fagara*,⁷ et les composés **5a,b** isolés en 1990 de *Bupleurum salicifolium*⁸ semblent être les derniers représentants en date de lignanes appartenant à la série des α -hydroxy- α,β -dibenzylbutyrolactones. Ces composés se signalent par des propriétés pharmacologiques intéressantes et qui justifieraient des études plus approfondies. L'activité antitumorale du (+)-wikstromol (+)-**3** a été mentionnée ci-dessus.⁶ Nishibe et ses collaborateurs ont observé que la (-)-trachélogénine (-)-**1** était un puissant antagoniste du calcium et qu'elle présentait des propriétés antihypertensives marquées.⁹ Les antagonistes du calcium, en association avec d'autres médicaments, seraient susceptibles d'enrayer le développement du cancer en inhibant la croissance cellulaire, en bloquant les métastases ou en supprimant la résistance aux médicaments anticancéreux. Les antagonistes du calcium représentent une catégorie attrayante de substances pour des essais en clinique humaine, parce que leurs effets anticancéreux *in vivo* sont très marqués en expérimentation animale.¹⁰ En outre, il a été montré récemment que la (-)-trachélogénine (-)-**1** inhibait fortement la réplication *in vitro* du virus immunodépresseur HIV-1. Le fait que l'activité cytotoxique et l'activité anti-HIV de ce type de lignanes soient apparemment dues à des mécanismes d'action différents incitent à synthétiser des substances analogues présentant une faible cytotoxicité et une forte activité anti-HIV.¹¹

Nous décrivons ci-après la synthèse totale de la (-)-trachélogénine (-)-**1** et des lignanes **2** et **3** par hydroxylation en α des α,β -dibenzyl- γ -butyrolactones correspondantes.

Le diméthylmatairesinol (\pm)-**9** racémique a été utilisé pour mettre au point la réaction d'hydroxylation permettant d'accéder aux lignanes ci-dessus. Le composé (\pm)-**9** a été obtenu avec un rendement de 68% par alkylation de l'énolate lithien de la β -vératryl- γ -butyrolactones (\pm)-**6**¹² au

moyen du bromure de vératryle.¹³ L'énolate lithien de (\pm)-**9** (formé au moyen de LHDS dans le benzène) a été soumis à température ambiante à l'action de l'oxygène sec, en présence d'une quantité catalytique de l'éther couronne 12-crown-4. Après réduction de l'hydroperoxyde intermédiaire au moyen de sulfite de sodium aqueux, on obtient un mélange d'épimères hydroxylés (\pm)-**12** et (\pm)-**15** séparables par double chromatographie sur colonne (voir Schéma). Les épimères (\pm)-**12** et (\pm)-**15** ont été obtenus à l'état cristallisé et avec des rendements respectifs de 30 et 15%.

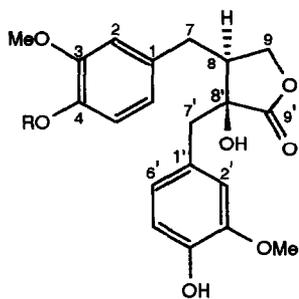
Le spectre de RMN ¹H (300 MHz) de la (\pm)-méthyltrachélogénine (\pm)-**12** présente à δ 3,11 et 2,95 ppm les deux doublets caractéristiques d'un système AB (J_{AB} = 13,7 Hz) correspondant au méthylène benzylique adjacent à l'hydroxyle. Par contre, en ce qui concerne l'épimère (\pm)-**15**, le méthylène correspondant apparaît sous la forme d'un singulet large à δ 2,99 ppm. Enfin, l'identité structurale de la (\pm)-méthyltrachélogénine (\pm)-**12** de synthèse avec la (-)-trachélogénine (-)-**1** naturelle est établie par comparaison des déplacements chimiques observés en RMN ¹³C pour les carbones de la partie aliphatique¹⁴ (voir tableau ci-après). Le spectre de RMN ¹³C de l'épimère (\pm)-**15** se distingue nettement de celui de (-)-**1** et (\pm)-**12**, surtout au niveau des carbones C-7' et C-8 situés en β de l'hydroxyle. L'incertitude liée à la configuration relative des trachélogénines a été définitivement levée par une étude de diffraction des rayons X effectuée sur un monocristal de (\pm)-méthyltrachélogénine (\pm)-**12** de synthèse. En effet celle-ci a montré que l'épimère (\pm)-**12** de structure relative identique à la trachélogénine naturelle, résulte de la stricte substitution par un hydroxyle du proton H-8' du (\pm)-diméthylmatairesinol (\pm)-**9** précurseur (angle dièdre H8-C8-C8'-OH8' = 180°). En d'autres termes, les deux groupements benzyles sont *trans* dans les composés **1**, **9** et **12**.¹⁵

	(-)- 1 (Réf. 14)	(\pm)- 12	(\pm)- 15	(-)- 2 (Réf. 18)	(\pm)- 2	(\pm)- 16
C-7	31.6	31,6	32.1	31.7	31.6	32.0
C-7'	42.0	41.9	38.3	42.3	42.0	38.3
C-8	43.8	43.8	48.1	44.0	43.8	48.0
C-8'	76.5	76.5	75.9	a)	76.5	75.9
C-9	70.2	70.3	69.4	70.3	70.3	69.4
C-9'	178.6	178.7	177.9	178.7	178.7	177.9

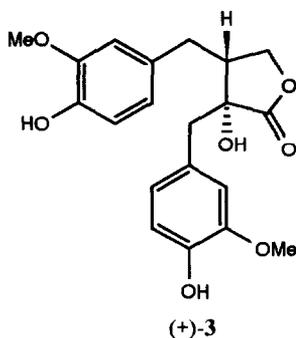
a) Signal masqué par le CDCl₃

Tableau. Spectres de RMN ¹³C (CDCl₃) de la (-)-trachélogénine (-)-**1** et de la (-)-nortrachélogénine (-)-**2** naturelles, ainsi que des composés synthétiques (\pm)-**2**, (\pm)-**12**, (\pm)-**15** et (\pm)-**16**.

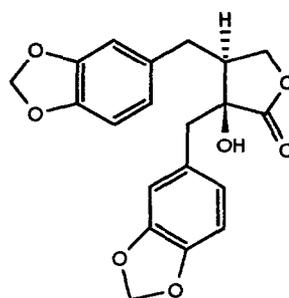
La synthèse de la (\pm)-nortrachélogénine (\pm)-**2** a été ensuite réalisée selon une séquence analogue à celle décrite ci-dessus pour accéder au composé (\pm)-**12**. La β -vanillyl- γ -butyrolactone (R,S)-**7** a été préparée de la même façon que l'énantiomère (R)-(+)-**7** qui est décrit.¹⁶ Traité par le chlorure de benzyle en présence de carbonate de potassium, le composé (R,S)-**7** fournit l'éther benzylique (R,S)-**8**. L'énolate lithien de ce dernier a été alkylé par le bromure d'*O*-benzylvanillyle,¹³ ce qui a fourni le (\pm)-*O*-dibenzylmatairesinol (\pm)-**10** avec un rendement de 87%. La réaction d'hydroxylation, conduite comme précédemment au moyen d'oxygène dans le benzène à température ambiante, n'est pas totale. La séparation du (\pm)-dibenzylmatairesinol (\pm)-**10** qui n'a pas réagi est effectuée par une chromatographie, ce qui permet d'obtenir les deux alcools épimères (\pm)-**13** et (\pm)-**16** avec un rendement global de 57%. L'hydrogénolyse des groupements éthers benzyles du composé (\pm)-**13**, effectuée en présence de charbon palladié à 10%, fournit la (\pm)-nortrachélogénine (\pm)-**2** amorphe,



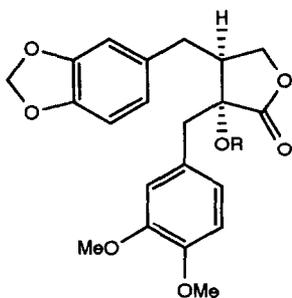
(-)-1 R = Me
(-)-2 R = H



(+)-3

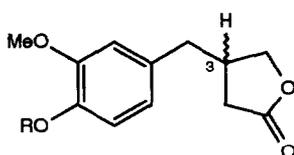


(-)-4



5a R = H
5b R = Ac

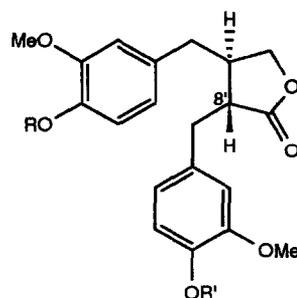
Bn = C₆H₅CH₂



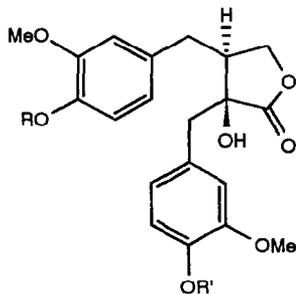
6 R = Me (R,S)-(±)
H-3α (R)-(+))

7 R = H (R,S)-(±)
H-3α (R)-(+))
H-3β (S)-(-)

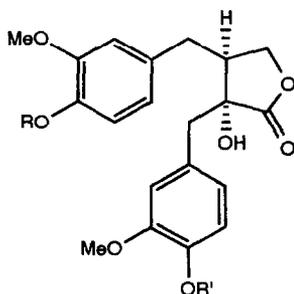
8 R = Bn (R,S)-(±)
H-3α (R)-(+))
H-3β (S)-(-)



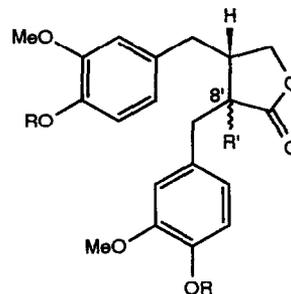
9 R = R' = Me
10 R = R' = Bn
11 R = Me ; R' = Bn



12 R = R' = Me
13 R = R' = Bn
14 R = Me ; R' = Bn



15 R = R' = Me
16 R = R' = Bn
17 R = R' = H
18 R = Me ; R' = Bn
19 R = Me ; R' = H



(+)-20 R = Bn ; R' = H-8'α
(+)-21 R = Bn ; R' = OH-8'α
(+)-22 R = Bn ; R' = OH-8'β
(+)-23 R = H ; R' = OH-8'β

Schéma

avec un rendement pratiquement quantitatif. Par contre, l'hydrogénolyse apparemment plus difficile des deux groupements benzyles de (\pm)-**16** a été réalisée en présence d'un catalyseur de palladium platiné à 10%, ce qui a fourni la (\pm)-épinotrachélogénine (\pm)-**17** cristallisée avec un rendement de 94% après chromatographie.

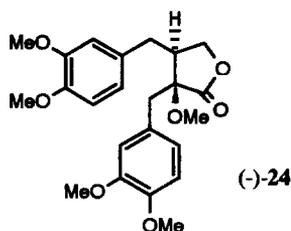
A la même époque que celle où nous terminions ces travaux, Belletire¹⁷ a décrit une synthèse totale racémique de (\pm)-**2** et (\pm)-**17**. Cet auteur a préparé la dibenzyl- γ -butyrolactone (\pm)-**10** en six étapes à partir de l'acide 4-hydroxy-3-méthoxycinnamique. La suite du schéma de synthèse de Belletire est la même que la nôtre à quelques différences près. Ainsi l'énolate de (\pm)-**10** a été formé au moyen de l'hexaméthylidisilylamidure de potassium (KHMDS) dans le THF à -78°C, et après réaction avec l'oxygène, la réduction de l'hydroperoxyde intermédiaire a été effectuée *in situ* au moyen de phosphite de triéthyle.

Les structures des composés (\pm)-**2** et (\pm)-**16**, et par conséquent de (\pm)-**17**, ont été confirmées par comparaison de leurs spectres de RMN ¹H et ¹³C avec ceux de la méthyltrachélogénine (\pm)-**12** et de la méthyl épitrachélogénine (\pm)-**15**. Ainsi, les caractéristiques spectrales de la (\pm)-nortrachélogénine (\pm)-**2** sont comparables à celles observées pour la (\pm)-méthyltrachélogénine (\pm)-**12**, et sont en accord avec les données de la littérature (voir le tableau de déplacement en RMN ¹³C relatifs aux carbones de la partie aliphatique).

A partir de la β -benzyl- γ -butyrolactone (S)-(-)-**8**, nous avons ensuite réalisé la première synthèse totale du (+)-wikstromol (+)-**3**, selon le schéma utilisé en série racémique. Ainsi, la dibenzyl- γ -butyrolactone (+)-**20** conduit par hydroxylation aux deux alcools épimères (+)-**21** et (+)-**22**. L'hydrogénolyse de la (+)-O-dibenzylnortrachélogénine (+)-**21** fournit avec un rendement quantitatif le (+)-wikstromol (+)-**3** à l'état amorphe, $[\alpha]_D^{25} + 34,5^\circ$ (CHCl₃) et $[\alpha]_D^{25} + 43,5^\circ$ (EtOH). Nishibe¹⁹ indique $[\alpha]_D + 15,4^\circ$ (CHCl₃) pour le wikstromol naturel tandis que Kato⁵ indique $[\alpha]_D + 72^\circ$ (CHCl₃). Le (+)-épiwikstromol (+)-**23** est obtenu à l'état cristallin et avec un rendement quantitatif par hydrogénolyse de (+)-**22**. De la même façon, à partir de la lactone (R)-(+)-**8**, nous avons obtenu les deux alcools épimères (-)-**13** et (-)-**16**. Par hydrogénolyse catalytique, le composé (-)-**13** fournit la (-)-nortrachélogénine (-)-**2** amorphe, $[\alpha]_D^{25} - 32^\circ$ (CHCl₃) et $[\alpha]_D^{25} - 43,2^\circ$ (EtOH). Ces pouvoirs rotatoires sont égaux en valeur absolue à ceux obtenus pour le (+)-wikstromol. La littérature indique $[\alpha]_D - 16,8^\circ$ (EtOH) et $[\alpha]_D - 25^\circ$ (EtOH) pour la (-)-nortrachélogénine (-)-**2**.^{18,19} La (-)-O-dibenzylépinotrachélogénine (-)-**16** fournit par hydrogénolyse la (-)-épinotrachélogénine (-)-**17** cristallisée, dont le pouvoir rotatoire est, au signe près, en accord avec celui de son énantiomère le (+)-épiwikstromol (+)-**23**.

Pour accéder à la (-)-trachélogénine (-)-**1**, nous avons préparé la (-)-O-benzylarctigénine (-)-**11**²⁰ par alkylation de la (R)-(+)- β -vératryl- γ -butyrolactone (R)-(+)-**6** au moyen du bromure d'O-benzyl vanillyle. L'hydroxylation de (-)-**11** selon les mêmes conditions opératoires que précédemment fournit la (-)-O-benzyltrachélogénine (-)-**14** et l'alcool épimère (-)-**18** avec un rendement global de 45% après chromatographie. La (-)-trachélogénine (-)-**1** est obtenue avec un rendement de 90% par hydrogénolyse du groupement éther benzylique de (-)-**14**. Le point de fusion, le pouvoir rotatoire spécifique et les spectres de RMN ¹H et ¹³C du composé (-)-**1** synthétique sont en accord avec ceux de la (-)-trachélogénine (-)-**1** d'origine naturelle.^{3,14} Notre synthèse de la (-)-trachélogénine (-)-**1** confirme la configuration absolue proposée dans la littérature pour le même composé d'origine naturelle. Le composé (-)-**18** fournit par hydrogénolyse la (-)-épitrachélogénine (-)-**19** amorphe avec un rendement quantitatif.

La (-)-O-méthyltrachélogénine (-)-**12**, obtenue avec un rendement de 66% par méthylation de la (-)-trachélogénine (-)-**1** au moyen d'un large excès de diazométhane, présente un pouvoir rotatoire en accord avec la littérature.³ La méthylation de la (-)-nortrachélogénine (-)-**2** par le diazométhane fournit également la (-)-O-méthyltrachélogénine (-)-**12** attendue avec un rendement de 73%, de rotation spécifique conforme à la littérature, et un composé perméthylé cristallin auquel la RMN ¹H permet d'attribuer la structure **24**.



Conclusion

La stratégie que nous avons adoptée pour la synthèse totale des lignanes de la famille de la (-)-trachélogénine (-)-1, consiste à oxyder l' α,β -dibenzylbutyrolactone précurseur au moyen de l'oxygène moléculaire en milieu alcalin, l'hydroperoxyde intermédiaire étant réduit par le bisulfite de sodium. Cette méthode manque de sélectivité, puisqu'elle conduit aux lignanes hydroxylés en α du carbonyle et à leurs épimères non naturels. Toutefois, notre schéma réactionnel général nous a permis de réaliser les premières synthèses totales jamais réalisées de la (-)-trachélogénine (-)-1 et de cinq lignanes naturels apparentés, ainsi que de leurs épimères non naturels présentant une jonction lactonique (C8-C8') *cis*-disubstituée.

La synthèse de ces lignanes a également été réalisée par Iwasaki et ses collaborateurs²¹ en 1990, lesquels utilisent le KHMDS pour former l'anion avant oxydation par le complexe de molybdène VI (MoOPH), ce qui a permis d'améliorer le rendement ainsi que la stéréosélectivité de la réaction.

Nous avons relevé dans la littérature une dispersion des valeurs des rotations spécifiques pour certains lignanes naturels, notamment en ce qui concerne la (-)-nortrachélogénine (-)-2 et le (+)-wikstromol (+)-3. Les rotations spécifiques de toutes les α -hydroxy- α,β -dibenzyl- γ -butyrolactones (de configuration naturelle) que nous avons synthétisées se situent dans un intervalle étroit (22° à 37°) : les valeurs observées sont cohérentes entre elles et sont en accord avec la rotation spécifique du (-)-méridinol (-)-4, $[\alpha]_D -30^\circ$, et dont la structure absolue a été établie par diffraction des rayons X.⁷

L'étude radiocristallographique de la (\pm)-méthyltrachélogénine (\pm)-12¹⁵ nous a permis de préciser la stéréochimie générale et de confirmer la configuration absolue (8S, 8'S) de la (-)-trachélogénine (-)-1 et des lignanes naturels apparentés, le (+)-wikstromol (+)-3 ayant quant à lui la configuration absolue (8R, 8'R).

En ce qui concerne les perspectives sur lesquelles débouchent nos travaux, on pourrait envisager de préparer selon la même méthode de nombreux autres analogues de lignanes, susceptibles par exemple de présenter une activité anti-HIV intéressante.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformée de Fourier Nicolet 5DX. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des appareils Varian EM 390 et Bruker 300 spectrosin pour le proton et Varian FT 80 pour le carbone 13. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Varian MAT 311 au Centre de Mesures Physiques de l'Université de Rennes I. Les analyses élémentaires ont été réalisées 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.

Abréviations utilisées : PR, pression réduite ; TA, température ambiante ; CCM, chromatographie sur couche mince ; HMDS, hexaméthylidisilazane ; LHDS (et KHMDS), hexaméthylidisilylamidure de lithium (et de potassium).

Lorsqu'un même composé a été obtenu sous forme racémique et sous forme optiquement active, les spectres de RMN ¹H et ¹³C ne sont indiqués que pour une seule forme.

(R,S)-(\pm)-3-(4-Hydroxy-3-méthoxybenzyl)- γ -butyrolactone 7

Ce composé a été préparé de la même manière que les énantiomères (3R)-(+ et (3S)-(-)-7,¹⁶

par réduction au moyen de borohydrure de calcium du (R,S)- α -(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl) hémisuccinate de méthyle.

3-(4-Benzyloxy-3-méthoxybenzyl)- γ -butyrolactone **8**

a) Composé racémique (R,S)-(\pm)-**8**. Dans un tricol de 100 mL équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'une entrée d'azote et d'un septum, on dissout la lactone phénolique (R,S)-**7** (5 g ; 22,4 mmol) dans l'acétone anhydre (60 mL). On ajoute du K₂CO₃ (6,6 g ; 47,8 mmol), du NaI (0,14 g ; 0,91 mmol) et, goutte à goutte par l'intermédiaire du septum, du chlorure de benzyle distillé (5,8 mL ; 50 mmol). On chauffe au reflux pendant 18 h. Après refroidissement, on filtre les produits minéraux et le filtrat est évaporé sous PR. L'huile résiduelle incolore est reprise par l'éther, et abandonne des paillettes blanches du composé (R,S)-**8** (2,9 g ; 90%), F = 107-108°C.

b) Enantiomère (3S)-(-)-**8**, F = 81-82°C et $[\alpha]_D -4,3^\circ$ (c 1,6, CHCl₃). Ce composé a été préparé comme ci-dessus, à partir de la lactone phénolique (3R)-(+)-**7**.¹⁶ Les spectres IR (nujol) et de RMN ¹H (CDCl₃) de (R,S)-(\pm) et (3S)-(-)-**8** sont identiques à ceux de l'énantiomère (3R)-(+)-**8** décrit.¹⁶

(\pm)-Diméthylmatairesinol (\pm)-**9**

Dans un tricol de 250 mL équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition, on introduit sous argon du n-BuLi dans l'hexane (12,8 mmol). A la solution refroidie à -20°C, on additionne goutte à goutte de l'HMDS (3,1 mL ; 14,8 mmol) et on agite la suspension obtenue pendant 15 min. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à -78°C et additionné de THF (50 mL). On agite pendant 5 min avant d'ajouter lentement la vératryllactone (R,S)-**6**¹² (2,5 g ; 10,6 mmol) en solution dans le THF (25 mL), puis on maintient à -78°C pendant 2 h. A l'énoate ainsi formé, on ajoute le bromure de vératryle¹³ (2,45 g ; 10,6 mmol) en solution dans le THF (25 mL). Après 2 h d'agitation à -78°C, le mélange est hydrolysé à l'aide d'HCl 2N, puis extrait avec du CH₂Cl₂ (4 x 70 mL) et les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de NaHCO₃ à 5%, avec de la saumure, puis séchées (MgSO₄) et évaporées. L'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice (120 g) en éluant avec un mélange toluène/AcOEt (96/4), ce qui fournit le (\pm)-diméthylmatairesinol (\pm)-**9** (2,8 g ; 68%), F = 107-109°C (MeOH/éther). Les constantes spectrales (IR, RMN) du composé (\pm)-**9** sont identiques à celles de son énantiomère lévogyre.²⁰

(\pm)-Méthyltrachélogénine (\pm)-**12** et (\pm)-épiméthyltrachélogénine (\pm)-**15**

Dans un tricol de 100 mL équipé d'une agitation magnétique, d'un septum et de deux entrées de gaz (dont une plongeante), la base LHDS (3,15 mmol) est préparée de la manière habituelle puis mise en solution dans le benzène (20 mL). Après 5 min d'agitation sous argon, on additionne lentement le (\pm)-diméthylmatairesinol (\pm)-**9** (0,8 g ; 2,1 mmol) en solution dans le benzène (20 mL), puis on laisse pendant 2 h à TA sous agitation. A la suspension d'énoate, on ajoute l'éther couronne 12-crown-4 (33,5 μ l ; 0,21 mmol) à l'aide d'une microseringue. On coupe alors l'argon et on fait barboter de l'oxygène sec dans le mélange. Au bout de 30 min, le précipité se dissout et le milieu prend une coloration jaune. Au bout de 3 h sous oxygène, le peroxyde formé est alors réduit par une solution saturée de sulfite de sodium, suivi d'acidification par HCl à 50%. On extrait la phase aqueuse par CH₂Cl₂ (4 x 30 mL), les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de NaHCO₃ à 5%, puis avec de la saumure et sont séchées (MgSO₄) et évaporées. L'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice (32 g) en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/éther (99/1). Le produit de départ (\pm)-**9** qui n'a pas réagi est récupéré (49,5 mg), et le mélange des deux alcools épimères (\pm)-**12** et (\pm)-**15** formés (0,6 g ; 77%) est séparé par une deuxième chromatographie sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂/éther 98/2). On isole ainsi la (\pm)-méthyltrachélogénine (\pm)-**12** (235,5 mg) et la (\pm)-épiméthyltrachélogénine (\pm)-**15** (119,2 mg), avec un rendement global de 45%.
(\pm)-Méthyltrachélogénine (\pm)-**12**, F = 146-147°C (MeOH/Et₂O). Anal. Calc. pour C₂₂H₂₆O₇ : C, 65,66 ; H, 6,51. Tr. C, 65,67 ; H, 6,58. SM. Calc. pour C₂₂H₂₆O₇ : 402,1678. Tr. 402,1689. IR (KBr) : 3507 (OH), 1763 (C=O), 1606, 1592 et 1516 (C=C), 1266, 1235, 1158, 1144 et 1025 cm⁻¹. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 6,80 (2H, d, J = 8,1 Hz) H-5,S'; 6,73 (1H, d, J = 1,9 Hz) H-2 ou 2' ; 6,69 (2H, dd, J =

8,2 Hz et 1,8 Hz) H-6,6' ; 6,64 (1H, d, J = 2,0 Hz) H-2 ou 2' ; 4,04 (1H, dd, J_{AB} = 14,3 Hz et J_{9B-8} = 9,0 Hz) H-9B ; 4,02 (1H, dd, J_{AB} = 14,3 Hz et J_{9A-8} = 9,0 Hz) H-9A ; 3,87 (2 x 3H, s) OCH₃-4,4' ; 3,86 (3H, s) et 3,85 (3H, s) OCH₃-3 et 3' ; 3,11 (1H, d, J_{AB} = 13,7 Hz) H-7'B ; 2,98 (1H, dd, J_{AB} = 18,5 Hz et J_{7B-8} = 9,8 Hz) H-7B ; 2,95 (1H, d, J_{AB} = 13,7 Hz) H-7'A ; 2,54 (1H, m) H-8 ; 2,53 (1H, dd, J_{AB} = 18,7 Hz et J_{7A-8} = 9,8 Hz) H-7A ; 2,45 (1H, s) OH-8'. RMN ¹³C (CDCl₃) δ 178,7 (s) C-9' ; 149,20 (s) C-3 ; 149,0 (s) C-3' ; 148,4 (s) C-4' ; 147,9 (s) C-4 ; 131,2 (s) C-1 ; 127,0 (s) C-1' ; 122,5 (d) C-6' ; 120,9 (d) C-6 ; 113,6 (d) C-2' ; 112,4 (d) C-2 ; 111,6 (d) C-5 ; 111,3 (d) C-5' ; 76,5 (s) C-8' ; 70,3 (t) C-9 ; 55,9 (q) OCH₃ ; 43,8 (d) C-8 ; 41,9 (t) C-7' ; 31,5 (t) C-7.

(±)-Epiméthyltrachélogénine (±)-15, F = 145,5-147,5°C (CH₂Cl₂/Et₂O). Anal. Calc. pour C₂₂H₂₆O₇ : C, 65,66 ; H, 6,51. Tr. C, 65,65 ; H, 6,86. SM. Calc. pour C₂₂H₂₆O₇ : 402,1678. Tr. 402,1689. IR (KBr) : 3400 (OH), 1765 (C=O), 1609, 1592 et 1521 (C=C), 1266, 1236, 1161, 1137, 1093 et 1022 cm⁻¹. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 6,65 à 6,90 (6H, m) H arom. ; 4,19 (1H, dd, J_{AB} = 9,1 Hz, J_{9B-8} = 7,8 Hz) H-9B ; 3,89 (1H, dd, J_{9A-8} = 10,4 Hz) H-9A ; 3,88 (3 x 3H, s) OCH₃ ; 3,875 (3H, s) OCH₃ ; 3,16 (1H, dd, J_{AB} = 13,3 Hz, J_{7B-8} = 4,0 Hz) H-7B ; 2,99 (2H, s) H-7' ; 2,95 (1H, m, J_{8-7B} = 4,0 Hz, J_{8-9B} = 7,8 Hz, J_{8-9A} = 10,3 Hz, J_{8-7A} = 11,5 Hz) H-8 ; 2,77 (1H, s) OH ; 2,68 (1H, dd, J_{AB} = 13,3 Hz, J_{7A-8} = 11,5 Hz) H-7A. RMN ¹³C (CDCl₃) δ 177,92 (s) C-9' ; 149,41 (s) C-3 ; 149,00 (s) C-3' ; 148,70 (s) C-4' ; 148,09 (s) C-4 ; 130,44 (s) C-1 ; 125,67 (s) C-1' ; 122,71 (d) C-6' ; 120,47 (d) C-6 ; 113,74 (d) C-2' ; 111,74 (d) C-2 ; 111,66 (d) C-5 ; 111,29 (d) C-5' ; 75,94 (s) C-8' ; 69,40 (t) C-9 ; 55,97 (q) OCH₃ ; 48,11 (d) C-8 ; 38,29 (t) C-7' ; 32,03 (t) C-7.

O-Dibenzylmatairésinol

a) Composé racémique (±)-10. Dans un tricol de 250 mL équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition, on introduit sous argon du n-BuLi 1,6M dans l'hexane (5,8 mL ; 9,23 mmol). A la solution refroidie à -20°C, on ajoute goutte à goutte de l'HMDS (2,3 mL ; 10,77 mmol). La base LHDS précipite. On agite en laissant revenir à TA. Le mélange est alors refroidi à -78°C, on additionne du THF (50 mL) et après 5 min d'agitation, la lactone (R,S)-(±)-8 (2,4 g ; 7,69 mmol) en solution dans le THF (25 mL) est ajoutée goutte à goutte, puis on abandonne le mélange pendant 2 h à -78°C. On additionne alors lentement le bromure d'O-benzylvanillyle¹³ (2,36 g ; 7,68 mmol) en solution dans le THF (25 mL). Après 2 h d'agitation à -78°C, le mélange est acidifié par une solution d'HCl 2N. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther (4 x 60 mL), les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de NaHCO₃ à 5%, à la saumure, puis sont séchées (MgSO₄). Par évaporation, on obtient un résidu huileux qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (75 g) en éluant avec un mélange toluène/AcOEt (98/2), ce qui fournit le composé (±)-10 (3,6 g ; 87%) sous forme d'une huile visqueuse incolore.

b) Enantiomère dextrogyre (+)-20, [α]_D +15,8° (c 1,6, CHCl₃). Le composé (+)-20 a été obtenu avec un rendement de 97% (après chromatographie), à partir de la lactone (S)-(-)-8, en utilisant le même mode opératoire qu'en série racémique. Les spectres IR et de RMN ¹H des composés (±)-10 et (+)-20 sont identiques à ceux décrits pour l'enantiomère lévogyre (-)-10¹⁶ ci-dessous.

c) Enantiomère lévogyre (-)-10, [α]_D -15,4° (c 1,62, CHCl₃). Ce composé a été préparé de la même manière, mais à partir de la lactone (R)-(+)-8.¹⁶ La littérature indique pour le composé (-)-10 un [α]_D -22° (c 1, CHCl₃).¹⁶

(±)-O-Dibenzylnortrachélogénine (±)-13 et (±)-O-Dibenzylépinortrachélogénine (±)-16

Dans un tricol de 100 mL équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée d'argon, d'un septum et d'une arrivée plongeante de gaz, la base LHDS (2,82 mL ; 1,5 éq.) est préparée de la manière habituelle, puis mise en solution dans le benzène (21 mL). Après 5 min d'agitation sous argon à TA, le (±)-dibenzylmatairésinol (±)-10 (1,16 g ; 2,16 mmol) en solution dans C₆H₆ (21 mL) est additionné lentement à l'aide d'une seringue. Le carbanion précipite et l'agitation est maintenue pendant 2 h à TA. A cette suspension d'énolate, on ajoute l'éther couronne 12-crown-4 (35 μl ; 0,22 mmol), on coupe alors l'argon et on fait barboter de l'oxygène (au bout de 30 min le précipité se dissout).

Après 3 h sous oxygène, on ajoute quelques mL d'une solution saturée de sulfite de sodium, puis on acidifie par HCl. La phase aqueuse est extraite par CH₂Cl₂ (4 x 40 mL), les phases organiques sont ensuite lavées avec NaHCO₃ à 5%, à la saumure, puis sont séchées sur MgSO₄. Par évaporation, on obtient un produit brut qui, par une première chromatographie sur silice (20 g, CH₂Cl₂/éther 95/5), fournit du (±)-O-dibenzylmatairesinol (±)-10 (137 mg) de départ, ainsi que le mélange des deux alcools épimères (±)-13 et (±)-16 (700 mg, rendement global : 66%). Le mélange précédent est rechromatographié sur gel de silice (30 g), en éluant avec un mélange toluène/AcOEt (97/3), fournissant ainsi la (±)-dibenzylnortrachélogénine 13 (320 mg) cristalline, décrite comme étant une huile,^{17a} et la (±)-O-dibenzyl épinnortrachélogénine (±)-16 (282,5 mg), avec un rendement global de 57%.

(±)-O-Dibenzylnortrachélogénine (±)-13, F = 97-99°C (Et₂O). Anal. Calc. pour C₃₄H₃₄O₇ : C, 73,63 ; H, 6,18. Tr. C, 73,38 ; H, 5,66. SM. Calc. pour C₃₄H₃₄O₇ : 554,2304 ; Tr. 554,2302. IR (KBr) : 3513 (OH), 1778 et 1756 (C=O), 1605, 1590 et 1514 (C=C), 1264, 1233, 1161, 1143 et 1025 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,34 à 7,55 (10H, m) H arom. ; 6,60 à 6,92 (6H, m) H arom. ; 5,17 (4H, s) PhCH₂O ; 4,05 (2H, d, J ≈ 6Hz) H-9 ; 3,86 (6H, s) OCH₃ ; 2,47 à 3,07 (6H, m) H-7, H-7', H-8 et OH-8'. RMN ¹³C (CDCl₃)²² δ 178,64 (s) C-9' ; 149,81 (s) C-3 ; 149,66 (s) C-3' ; 147,53 (s) C-4 ; 146,92 (s) C-4' ; 137,16 (s) et 137,07 (s) C-n,n' ; 131,75 (s) C-1 ; 128,51 (d) C-m,m' ; 127,82 (d) C-p,p' ; 127,54 (s) C-f' ; 127,25 (d) C-o,o' ; 122,46 (d) C-6' ; 120,81 (d) C-6 ; 114,48 (d) C-2' ; 114,06 (d) C-5,5' ; 112,89 (d) C-2 ; 76,40 (s) C-8' ; 71,17 (t) et 71,06 (t) C-9,9' ; 70,29 (t) C-9 ; 56,01 (q) OCH₃ ; 43,63 (d) C-8 ; 41,83 (t) C-7' ; 31,48 (t) C-7.

(±)-O-Dibenzylépinnortrachélogénine (±)-16, F = 123-125°C (CH₂Cl₂/éther). SM. Calc. pour C₃₄H₃₄O₇ : 554,2304 ; Tr. 554,2294. IR (KBr) : 3338 (OH), 1760 (C=O), 1607, 1591 et 1518 (C=C), 1268, 1232, 1140, 1035 et 1026 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,33 à 7,58 (10H, m) H arom. ; 6,62 à 7,0 (6H, m) H arom. ; 5,18 (4H, s) PhCH₂O ; 4,20 et 3,90 (2H, m) H-9 ; 3,90 (6H, s) OCH₃ ; 2,63 à 3,21 (6H, m) H-7, H-7', H-8 et OH-8'. RMN ¹³C (CDCl₃)²² δ 177,89 (s) C-9' ; 150,06 (s) C-3 ; 149,63 (s) C-3' ; 147,84 (s) C-4 ; 147,17 (s) C-4' ; 137,15 (s) C-n,n' ; 131,06 (s) C-1 ; 128,53 (d) C-m,m' ; 127,84 (d) C-p,p' ; 127,31 (d) C-o,o' ; 126,26 (s) C-1' ; 122,66 (d) C-6' ; 120,43 (d) C-6 ; 114,52 (d) C-2' ; 114,25 (d) C-5 ; 114,01 (d) C-5' ; 112,27 (d) C-2 ; 75,92 (s) C-8' ; 71,21 (t) et 71,08 (t) C-q,q' ; 69,37 (t) C-9 ; 56,06 (q) OCH₃ ; 48,03 (d) C-8 ; 38,29 (t) C-7' ; 32,00 (t) C-7.

La même séquence a été utilisée en série optiquement active, à partir du (+)-O-dibenzylmatairesinol (+)-20.

(+)-O-Dibenzylnortrachélogénine (dibenzylwikstromol) (+)-21 (32%), [α]_D +23° (c 6,22, CHCl₃). Anal. Calc. pour C₃₄H₃₄O₇ : C, 73,63 ; H, 6,18 ; O, 20,19. Tr. C, 73,87 ; H, 6,43 ; O, 19,94. IR (KBr) : 3450 (OH), 1772 (C=O), 1608, 1590 et 1518 (C=C), 1266, 1231, 1143 et 1022 cm⁻¹.

(+)-Dibenzylépinnortrachélogénine (dibenzylépikwikstromol) (+)-22 (15%), [α]_D +11,3° (c 0,9, CHCl₃). Anal. Calc. pour C₃₄H₃₄O₇ : C, 73,63 ; H, 6,18 ; O, 20,19. Tr. C, 73,55 ; H, 6,32 ; O, 19,95. IR (KBr) : 3457 (OH), 1780 (C=O), 1607, 1590 et 1514 (C=C), 1262, 1231, 1161, 1141 et 1022 cm⁻¹.

(-)-O-Dibenzylnortrachélogénine (-)-13 et (-)-O-Dibenzylépinnortrachélogénine (-)-16

On opère selon la méthode de Belletire.^{17a} Dans un tricol de 50 mL muni d'une agitation magnétique, d'une entrée d'argon et d'un septum, on introduit à l'aide d'une seringue une suspension de KH à 35% dans l'huile (1,4 g de KH pur). Après décantation et lavage à l'éther de pétrole, l'huile est éliminée sous argon. On additionne du THF (30 mL) fraîchement purifié puis on ajoute lentement de l'HMDS (10,33 mL ; 49 mmol). Un volume connu de la solution de KHMDS ainsi obtenue est dosé avec HCl 1N (solution de KHMDS 1,05M).

Dans un tricol de 100 mL équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée d'argon et d'un thermomètre, on introduit du THF (10 mL), puis du KHMDS fraîchement préparé et dosé (4 mL ; 4,2 mmol). La solution est refroidie à -78°C, puis on additionne en 15 min le (-)-O-dibenzylmatairesinol (-)-10 (1,42 g ; 2,64 mmol) en solution dans le THF (25 mL). Le mélange est agité pendant 1 h à -78°C puis 1 h 30 min à 0°C. On amène de nouveau la température à -78°C, puis on ajoute du phosphite d'éthyle (0,32 mL ; 2,64 mmol). On ferme le robinet d'argon puis on fait

barboter de l'oxygène sec pendant 2 h. On laisse revenir à TA, on ajoute une solution saturée de NH_4Cl (20 mL), et on extrait la phase aqueuse par de l'éther (3 x 35 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées par la saumure puis sont séchées (MgSO_4). Après évaporation des solvants sous PR, l'huile obtenue est chromatographiée sur silice (120 g) en éluant avec un mélange toluène /AcOEt (96/4). On obtient ainsi la (-)-O-dibenzylnortrachélogénine (-)-**13** (0,5 g ; 34%) et la (-)-O-dibenzylépinortrachélogénine (-)-**16** (0,5 g ; 34%).

(-)-O-Dibenzylnortrachélogénine (-)-**13**, F = 106,3-109,4°C (Et₂O/éther de pétrole) et $[\alpha]_{\text{D}} -26,3^\circ$ (c 1,03, CHCl_3). Anal. Calc. pour $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7$: C, 73,63 ; H, 6,18 ; O, 20,19. Tr. C, 74,12 ; H, 6,20 ; O, 19,82. SM. Calc. pour $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7$: 554,2304 ; Tr. 554,2294. IR (KBr) : 3513 et 3388 (OH), 1778, 1757 (C=O), 1605, 1589 et 1518 (C=C), 1262, 1234, 1160, 1145 et 1035 cm^{-1} .

(-)-O-Dibenzylépinortrachélogénine (-)-**16**, F = 119-121°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$) et $[\alpha]_{\text{D}} -12,8^\circ$ (c 1, CHCl_3). Anal. Calc. pour $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7$: C, 73,63 ; H, 6,18 ; O, 20,19. Tr. C, 73,68 ; H, 6,34 ; O, 19,90. IR (KBr) : 3544 et 3450 (OH), 1803 (C=O), 1604, 1589 et 1513 (C=C), 1258, 1230, 1192, 1139, 1082 et 1029 cm^{-1} .

(±)-Nortrachélogénine (±)-**2**

Dans une bombe à hydrogénation de 250 mL, on place le composé O-dibenzylé (±)-**13** (350 mg ; 0,63 mmol) en solution dans 30 mL d'EtOH absolu, et on ajoute du charbon palladié à 10 % (35 mg). La bombe est reliée à un appareil de Parr, et le système est purgé plusieurs fois avec de l'hydrogène. L'hydrogénolyse est conduite pendant 3 h à TA sous une pression d'hydrogène de 3 bars, puis le catalyseur est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous PR. L'huile résiduelle est purifiée par filtration sur silice (2 g) en éluant avec du CH_2Cl_2 . On obtient ainsi la (±)-nortrachélogénine (±)-**2** (230 mg ; 97 %) sous forme amorphe.^{17a} Anal. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 64,16 ; H, 5,92. Tr. C, 64,10 ; H, 5,91. IR (KBr) : 3419 (OH), 1764 (C=O), 1605, 1516 (C=C), 1273, 1240, 1209, 1156, 1125 et 1033 cm^{-1} . RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,61 à 7,0 (6H, m) H arom. ; 5,80 (2H, s large) H phénolique ; 4,08 (2H, m) H-9 ; 3,87 (6H, s) OCH₃ ; 3,23 (1H, s large) OH-8' ; 2,47 à 3,10 (5H, m) H-7, H-7' et H-8. RMN ¹³C (CDCl₃) δ 178,75 (s) C-9' ; 146,71 (s) C-3, 3' ; 145,07 (s) C-4' ; 144,41 (s) C-4 ; 130,43 (s) C-1 ; 126,28 (s) C-1' ; 123,23 (d) C-6' ; 121,52 (d) C-6 ; 114,65 (d) C-5' ; 114,43 (d) C-5 ; 112,92 (d) C-2' ; 111,66 (d) C-2 ; 76,53 (s) C-8' ; 70,35 (t) C-9 ; 55,98 (q) OCH₃ ; 43,82 (t) C-8 ; 42,02 (t) C-7' ; 36,62 (t) C-7.

(-)-Nortrachélogénine (-)-**2**

En opérant comme ci-dessus, l'hydrogénolyse de la (-)-O-dibenzylnortrachélogénine (-)-**13** (350 mg ; 0,63 mmol) fournit, après chromatographie, la (-)-nortrachélogénine (-)-**2** (229 mg ; 97%) sous forme d'un solide blanc amorphe, $[\alpha]_{\text{D}} -32^\circ$ (c 0,438, CHCl_3) et $[\alpha]_{\text{D}} -43,2^\circ$ (c 0,44, EtOH). La littérature indique $[\alpha]_{\text{D}} -16,8^\circ$ (c 0,178, EtOH)¹⁹ et $[\alpha]_{\text{D}} -25^\circ$ (c 1,5, EtOH).¹⁸ Anal. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 64,16 ; H, 5,92 ; O, 29,91. Tr. C, 64,26 ; H, 6,02 ; O, 30,19. IR (nujol) : 3407 (OH), 1764 (C=O), 1607 et 1514 (C=C), 1273, 1237, 1154, 1127 et 1032 cm^{-1} .

(+)-Wikstromol (+)-**3**

En opérant comme ci-dessus, l'hydrogénolyse de la (+)-O-dibenzylnortrachélogénine (+)-**21** (241 mg ; 0,436 mmol) fournit, après chromatographie le (+)-wikstromol (+)-**3** (163 mg ; 100%) sous forme d'un solide blanc amorphe, $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +34,5^\circ$ (c 2,32, CHCl_3) et $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +43,5^\circ$ (c 2,32, EtOH). La littérature indique $[\alpha]_{\text{D}} +15,4^\circ$ (c 0,52, CHCl_3)⁵ et $[\alpha]_{\text{D}} +72^\circ$ (c 0,37, CHCl_3).⁴ Anal. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 64,16 ; H, 5,92. Tr. C, 64,16 ; H, 6,40. SM. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$: 374,1365 ; Tr. 374,1368. IR (KBr) : 3419 (OH), 1765 (C=O), 1605 et 1514 (C=C), 1273, 1237, 1156, 1126 et 1032 cm^{-1} .

(±)-Epinortrachélogénine (±)-**17**

Une solution (±)-O-dibenzylépinortrachélogénine (±)-**16** (277,6 mg ; 0,50 mmol) dans un mélange EtOH 95%/AcOEt (1/2) (30 mL), additionnée de palladium-platiné à 10 %, est hydrogénée (pression d' H₂ de 3 bars) pendant 1 nuit à TA. Le produit brut (obtenu de la façon habituelle) est filtré sur silice (1,5 g), en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 /éther (7/3), ce qui fournit la (±)-épinortrachélogénine (±)-**17** (178 mg ; 94 %), F = 158-160°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$). Les spectres IR et de RMN ¹H sont identiques à ceux des énantiomères purs correspondants (voir ci-après).

(-)-Epinortrachélogénine (-)-17

En opérant comme ci-dessus, l'hydrogénolyse de la (-)-O-dibenzylépinortrachélogénine (-)-16 (400 mg ; 0,722 mmol) fournit après chromatographie la (-)-épinortrachélogénine (-)-17 (270 mg ; 98%) sous forme d'un solide blanc, F = 170-173°C (CH₂Cl₂/éther), $[\alpha]_D^{28}$ -4,12° (c 0,728, CHCl₃) et $[\alpha]_D^{28}$ -9,4° (c 0,96, EtOH). Anal. Calc. pour C₂₀H₂₂O₇ : C, 64,16 ; H, 5,92. Tr. C, 64,43 ; H, 6,03. IR (KBr) : 3469 et 3332 (OH), 1794 (C=O), 1605 et 1517 (C=C), 1272, 1237, 1129, 1087 et 1038 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃ + CD₂Cl₂) δ 6,76 à 7,0 (6H, m) H arom. ; 5,67 (2H, s large) OH phénoliques ; 4,20 (2H, m) H-9 ; 3,91 (6H, s) OCH₃ ; 2,62 à 3,20 (6H, m) H-7, H-7', H-8 et OH-8'.

(+)-Epiwikstromol (+)-23

En opérant comme ci-dessus, l'hydrogénolyse de la (+)-dibenzylépinortrachélogénine (+)-22 (122 mg ; 0,22 mmol) fournit, après chromatographie, le (+)-épiwikstromol (+)-23 (83 mg ; 100%), F = 168-170°C (CH₂Cl₂/Et₂O), $[\alpha]_D^{28}$ +4,3° (c 0,82, CHCl₃) et $[\alpha]_D^{24}$ +10,4° (c 0,82, EtOH). Anal. Calc. pour C₂₀H₂₂O₇ : C, 64,16 ; H, 5,92 ; O, 29,91. Tr. C, 63,93 ; H, 6,14 ; O, 29,71. S.M. Calc. pour C₂₀H₂₂O₇ : 374,1365 ; Tr. 374,1386. IR (KBr) : 3469, 3319 (OH), 1794 (C=O), 1605 et 1519 (C=C), 1272, 1236, 1125, 1089 et 1037 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ 8,36 (2H, s large) OH phénoliques ; 6,50 à 7,0 (6H, m) H arom. ; 5,63 (1H, s large) OH-8' ; 4,27 (2H, m) H-9 ; 3,83 (6H, s) OCH₃ ; 2,55 à 3,10 (5H, m) H-7, H-7' et H-8.

(-)-O-Benzyltrachélogénine (-)-14 et (-)-O-benzylépitrachélogénine (-)-18

A une solution de LHDS (1,8 éq. ; 4,73 mL) dans le benzène (25 mL) agitée sous argon à TA, on ajoute lentement une solution dans le benzène (25 mL) de (-)-O-benzylarctigénine (-)-11 (1,38 g ; 3 mmol), $[\alpha]_D$ -26° (c 4,6, CHCl₃) préparée selon la littérature.²⁰ Après 2 h d'agitation à TA, on additionne l'éther couronne 12-crown-4 (0,5 mL ; 3 mmol), on coupe l'argon et on fait barboter de l'oxygène sec dans le milieu pendant 3 h. L'hydroperoxyde intermédiaire est réduit par une solution aqueuse saturée de sulfite sodium, puis le mélange est acidifié par HCl 6N. Après extraction à l'AcOEt (3 x 35 mL), les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution de NaHCO₃ à 5 %, puis à la saumure et sont évaporées sous PR. L'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice (40 g) en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/éther (96/4). On récupère ainsi la (-)-O-benzylarctigénine (-)-11 (93 g) qui n'a pas réagi, et le mélange des deux alcools épimères (-)-14 et (-)-18 (0,7 g) qui est séparé par une deuxième chromatographie (silice 60 g, toluène/AcOEt 9/1). De cette façon, on isole la (-)-O-benzyltrachélogénine (-)-14 (311 mg ; 24%), et la (-)-O-benzylépitrachélogénine (-)-18 (270 mg ; 21%).

(-)-O-Benzyltrachélogénine (-)-14, F = 76-78°C (Et₂O) et $[\alpha]_D^{28}$ -24,5° (c 1,3, CHCl₃). Anal. Calc. pour C₂₈H₃₀O₇ : C, 70,28 ; H, 6,32 ; O, 23,40. Tr. C, 70,31 ; H, 6,45 ; O, 23,47. IR (KBr) : 3462 (OH), 1767 (C=O), 1608, 1591 et 1515 (C=C), 1261, 1234, 1141 et 1022 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,36 à 7,57 (5H, m) H arom. ; 6,67 à 6,93 (6H, m) H arom. ; 5,15 (2H, s) PhCH₂O ; 4,06 (2H, m) H-9 ; 3,87 (9H, s) OCH₃ ; 2,46 à 3,07 (6H, m) H-7, H-7', H-8 et OH-8'.

(-)-O-Benzylépitrachélogénine (-)-18, F = 145-147°C (CH₂Cl₂/Et₂O) et $[\alpha]_D^{28}$ -15° (c 1, CHCl₃). Anal. Calc. pour C₂₈H₃₀O₇ : C, 70,28 ; H, 6,32 ; O, 23,40. Tr. C, 70,53 ; H, 6,21 ; O, 23,16. IR (KBr) : 3538 (OH), 1797 (C=O), 1605, 1590 et 1518 (C=C), 1262, 1233, 1139, 1034 et 1019 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,37 à 7,60 (5H, m) H arom. ; 6,72 à 7,0 (6H, m) H arom. ; 5,22 (2H, s) PhCH₂O ; 4,21 (2H, m) H-9 ; 3,93 (9H, s) OCH₃ ; 2,67 à 3,27 (6H, m) H-7, H-7', H-8 et OH-8'.

(-)-Trachélogénine (-)-1

Une solution de (-)-O-benzyltrachélogénine (-)-14 (294 mg ; 0,62 mmol) dans un mélange EtOH 95%/AcOEt (1/1) (20 mL), est additionnée de charbon palladié à 10% (30 mg), puis agitée pendant 3 h à TA, sous une pression d'H₂ de 3 bars. Le catalyseur est ensuite éliminé par triple filtration sur papier et les solvants sont évaporés sous PR. L'huile résiduelle obtenue est purifiée par filtration sur silice (3 g) en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/éther (9/1), ce qui fournit la (-)-trachélogénine (-)-1 (218 mg ; 90 %) dont les caractéristiques physiques, F = 139-141°C (CH₂Cl₂/éther) et $[\alpha]_D^{23}$ -32,2° (c 0,96, CHCl₃), $[\alpha]_D^{27}$ -44,5° (c 0,91, EtOH) sont en accord avec la

littérature.³ Anal. Calc. pour $C_{21}H_{24}O_7$: C, 64,94 ; H, 6,23. Tr. C, 65,42 ; H, 6,84. SM. Calc. pour $C_{21}H_{24}O_7$: 388, 1522 ; Tr. 388,1513. IR (KBr) : 3488 (OH), 1767 (C=O), 1606, 1594 et 1516 (C=C), 1263, 1238, 1158, 1127 et 1025 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$) δ 6,65 à 7,00 (6H, m) H arom ; 4,08 (2H, m) H-9 ; 3,87 (9H, s) OCH_3 ; 3,26 (1H, s) OH-8' ; 2,50 à 3,11 (5H, m) H-7, H-7' et H-8. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 178,71 (s) C-9' ; 149,21 (s) C-4 ; 147,92 (s) C-4' ; 146,72 (s) C-3 ; 145,10 (s) C-3' ; 131,17 (s) C-1 ; 126,28 (s) C-1' ; 123,23 (d) C-6' ; 120,89 (d) C-6 ; 114,43 (d) C-5' ; 112,84 (d) C-5 ; 112,33 (d) C-2' ; 111,59 (d) C-2 ; 76,55 (s) C-8' ; 70,34 (t) C-9 ; 55,95 (q) OCH_3 ; 43,79 (d) C-8 ; 42,00 (t) C-7' ; 31,55 (t) C-7.

(-)-Epitrachélogénine (-)-19

La (-)-O-benzylépitrachélogénine (-)-18 (213 mg ; 0,446 mmol) est dissoute dans un mélange EtOH 95°/AcOEt (1/1), puis additionnée de palladium platiné à 10% (30 mg). Après 10 h d'agitation à TA sous une pression d' H_2 de 3 bars, le catalyseur est éliminé, les solvants sont évaporés et le produit brut est purifié par filtration sur gel de silice (3 g, CH_2Cl_2 /éther 9/1). On isole ainsi la (-)-épitrachélogénine (-)-19 (173 mg ; 100%) à l'état amorphe, $[\alpha]_D^{26} -8^\circ$ (c 2,4, $CHCl_3$) et $[\alpha]_D^{27} -10^\circ$ (c 0,45, EtOH). Anal. Calc. pour $C_{21}H_{24}O_7$: C, 64,94 ; H, 6,23. Tr. C, 65,24 ; H, 6,49. IR (KBr) : 3438 (OH), 1777 (C=O), 1605, 1592 et 1516 (C=C), 1263, 1237, 1158 et 1025 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$) δ 6,71 à 7,05 (6H, m) H arom ; 4,27 (2H, m), H-9 ; 3,90 (9H, s) OCH_3 ; 2,67 à 3,18 (6H, m) H-7, H-7', H-8 et OH-8'. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 178,01 (s) C-9' ; 149,32 (s) C-4 ; 148,01 (s) C-4' ; 146,56 (s) C-3 ; 145,28 (s) C-3' ; 130,38 (s) C-1 ; 124,79 (s) C-1' ; 123,38 (d) C-6' ; 120,42 (d) C-6 ; 114,46 (d) C-5' ; 112,95 (d) C-5 ; 111,66 (d) C-2' ; 111,62 (d) C-2 ; 78,67 (s) C-5' ; 75,87 (d) C-8' ; 69,42 (t) C-9 ; 55,96 (q) OCH_3 ; 48,05 (d) C-8 ; 38,29 (t) C-7' ; 31,99 (t) C-7.

Préparations de la (-)-O-méthyltrachélogénine (-)-12

a) A partir de la (-)-trachélogénine (-)-1. On introduit dans le bouilleur d'un appareil générateur de diazométhane une solution de KOH (0,44 g) dans l'EtOH (2,2 mL) et de l'eau distillée (0,7 mL). Cette solution est chauffée à 65°C à l'aide d'un bain-marie. On ajoute goutte à goutte, par l'intermédiaire de l'ampoule à addition, une solution de diazald (1,9 g ; 8,8 mmol) dans l'éther (10 mL). Le diazométhane formé se condense dans le ballon récepteur, refroidi à l'aide d'un bain de glace et contenant une solution du phénol (-)-1 (169,7 mg ; 0,44 mmol) dans le MeOH (5 mL). Le ballon récepteur est isolé et agité pendant 48 h à TA. L'excès de CH_2N_2 est détruit par addition de quelques gouttes d'acide acétique et les solvants sont évaporés sous PR avec précaution. L'huile résiduelle obtenue est purifiée par filtration sur silice (2 g, CH_2Cl_2 /Et $_2$ O 98/2), fournissant ainsi la (-)-méthyltrachélogénine (-)-12 (116 mg ; 66 %), à l'état amorphe, $[\alpha]_D^{20} -37,3^\circ$ (c 1,14, $CHCl_3$) et $[\alpha]_D^{30} -43,5^\circ$ (c 1,08, EtOH). La littérature indique $[\alpha]_D -45,9^\circ$ (c, 0,51, EtOH) et F = 97-98,5°C.³ IR (KBr) : 3476 (OH), 1772 (C=O), 1608, 1590 et 1515 (C=C), 1264, 1237, 1159, 1144 et 1027 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$) δ 6,68 à 6,94 (6H, m) H arom ; 4,09 (2H, m) H-9 ; 3,89 (12H, s) OCH_3 ; 2,50 à 3,13 (6H, m) H-7, H-7', H-8 et OH-8'.

b) A partir de la (-)-nortrachélogénine (-)-2. Dans le bouilleur d'un générateur de diazométhane, on introduit une solution de KOH (0,85 g) dans l'eau distillée (1,4 mL) et de l'EtOH (4,3 mL), puis on additionne lentement à 65°C, une solution de diazald (1,18 g ; 9,5 mmol) dans l'éther (40 mL). Le diazométhane formé est condensé dans le ballon récepteur contenant une solution du diphenol (-)-2 (88,8 mg ; 0,24 mmol) dans le MeOH (10 mL). Après 48 h d'agitation à TA, l'excès de diazométhane est détruit par AcOH, et les solvants sont évaporés avec précaution sous PR. Le produit brut est ensuite chromatographié sur gel de silice (5 g) en éluant avec CH_2Cl_2 /Et $_2$ O (96/4), ce qui fournit la (-)-méthyltrachélogénine (-)-12 (70 mg ; 73%), $[\alpha]_D^{28} -46,9^\circ$ (c 1,4, EtOH), conforme à la littérature,³ ainsi qu'un peu de produit perméthylé (-)-24 (6,9 mg).

(-)-O-Diméthyltrachélogénine (-)-24, F = 130-132°C (CH_2Cl_2 /Et $_2$ O) et $[\alpha]_D^{28} -52,6^\circ$ (c 0,08, EtOH). IR (KBr) : 3407 (OH), 1780 (C=O), 1607, 1587 et 1512 (C=C), 1268, 1242, 1158, 1144, 1129 et 1023 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$) δ 6,63 à 6,93 (6H, m) H arom ; 4,10 (2H, m) H-9 ; 3,93 et 3,90 (12H, s) $ArOCH_3$; 3,70 (3H, s) OCH_3 aliph. ; 3,42 (1H, m) H-8 ; 2,50 à 2,87 (4H, m) H-7 et H-7'.

Références et note

1. Ayres, D.C. ; Loike, J.D. Lignans, chemical, biological and clinical properties, Cambridge University Press (GB), 1990.
2. Nishibe, S. ; Hisada, S. ; Inagaki, I. *Phytochemistry*, **1971**, *10*, 2231.
3. Inagaki, I. ; Hisada, S. ; Nishibe, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, *20*, 2710.
4. Tandon, S. ; Rastogi, R.P. *Phytochemistry*, **1976**, *15*, 1789.
5. Kato, A. ; Hashimoto, Y. ; Kidokoro, M. *J. Nat. Prod.*, **1979**, *42*, 159.
6. a) Torrance, S.J. ; Hoffmann, J.J. ; Cole, J.R. *J. Pharm. Sci.*, **1979**, *68*, 664 ; b) Lee, K.H. ; Tagahara, K. ; Suzuki, H. ; Wu, R.Y. ; Haruna, M. ; Hall, I.H. *J. Nat. Prod.*, **1981**, *44*, 530.
7. Amaro-Luis, J.M. ; Fronczek, F.R. ; Massanet G.M. ; Pando, E. ; Rodriguez-Luis, F. ; Watkins, S.F. ; Zubia, E. *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 3933.
8. Gonzalez, A.G. ; Estevez-Reyes, R. ; Mato, C. ; Estevez-Braun, A.M. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 1981.
9. Ichikawa, K. ; Kinoshita, T. ; Nishibe, S. ; Sankawa, U. *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 3514.
10. Zacharski, L.R. *Journal of Medecine*, **1988**, *19*, 145.
11. Schröder, H.C. ; Merz, H. ; Steffen, R. ; Müller, W.E.G. ; Sarin, P.S. ; Trumm, S. ; Schulz, J. ; Eich, E. *Z. Naturforsch.*, **1990**, *45c*, 1215.
12. Ganeshpure, P.A. ; Stevenson, R. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1981**, 1681.
13. Enders, E. ; Eichenaver, H. ; Pieter, D. *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 3703.
14. Agrawal, P.K. ; Thakur, R.S. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **1985**, *23*, 389.
15. Khamlach, K. ; Dhal, R. ; Brown, E. ; Leblanc, M. ; Férey, G. *Acta Cryst.*, **1989**, *C45*, 1746.
16. Dagan, A. ; Brown, E. *J. Nat. Prod.*, **1991**, *54*, 110.
17. a) Belletire, J.L. ; Fry, D.F. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4724 ; b) Belletire, J.L. ; Ho, D.M. ; Fry, D.F. *J. Nat. Prod.*, **1990**, *53*, 1587.
18. Achenbach, H. ; Waibel, R. ; Addae-Mensah, I. *Phytochemistry*, **1983**, *22*, 749.
19. Nishibe, S. ; Hisada, S. ; Inagaki, I. *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, *21*, 1108.
20. Brown, E. ; Dagan, A. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 141.
21. Moritani, Y. ; Ukita, T. ; Nishitani, T. ; Seki, M. ; Iwasaki, T. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *25*, 3615.
22. Les carbones des groupements protecteurs benzyles de **13**, **16**, etc., sont indiqués de la façon suivante.

