



0040-4020(94)E0128-G

Lignanes. 17. Recherches sur la Synthèse Totale d'un Norcyclonéolignane, la Métaséquirine-B

Jean-Yves Sancéan, Robert Dhal et Eric Brown

URA-CNRS 482, Faculté des Sciences, avenue Olivier Messiaen,
BP 535, 72017 Le Mans Cedex, France

Abstract : The total synthesis of the racemic furano bisbenzocycloheptene **3** is described. The compound **3**, which contains five asymmetric centres, is the 5,8-bis-epimer of the tetra-*Q*-methyl derivative of metasequirin-B (**1**), a norcycloneolignan of unusual structure.

La métaséquirine-B **1** a une structure exceptionnelle, dans la mesure où c'est probablement le seul norcyclonéolignane connu qui comporte un cycle tétrahydrofurane accolé à un squelette bisbenzocycloheptène. La métaséquirine-B **1** a été extraite en très faible quantité du bois de *Metasequoia glyptostroboides*, et a été isolée sous la forme de l'*O*-tétraméthyléther diacétate (**2**), par traitement au diazométhane suivi d'acétylation.¹

Nous décrivons ci-après une synthèse totale de la (\pm)-tétra-*Q*-méthyl-5,8-bis-épimétaséquirine-B (**3**), laquelle diffère de la tétra-*Q*-méthyl métaséquirine-B essentiellement par la configuration relative des groupements hydroxyles situés en C₅ et C₈. Notre schéma réactionnel fait intervenir successivement un couplage biarylique, la fermeture du cycle à sept sommets et la formation du cycle tétrahydrofurane.

1) Synthèse de la dibenzocyclohepténone **14**

Les bromo et iodovératraldéhydes (**5** et **6**) ont été préparés par halogénéation du vératraldéhyde **4** commercial. Ces aldéhydes ont été ensuite traités par de l'iodure de méthylmagnésium, suivi de l'oxydation par le réactif de Jones des alcools intermédiaires (**7** et **8**), ce qui a fourni les cétones correspondantes (**9** et **10**) avec des rendements respectifs de 65 et 87% (Schéma 1). Des réactions d'Ullmann ont été ensuite réalisées sur certains des halogénures précédents, afin de déterminer les conditions optimales du couplage biarylique. Les essais ont été réalisés selon la technique qui consiste à mélanger intimement dans un tube les deux halogénures (environ 1 à 2 g) maintenus à l'état fondu, avec 3 à 4 éq. pondéraux de cuivre tassé par centrifugation.² Ainsi, un mélange de **5** et de cuivre a été chauffé à 230-240°C pendant 15 min, ce qui a fourni après chromatographie le bis-vératraldéhyde **11** avec un rendement de 75%. En traitant la bromoacétovératrone **9** dans les mêmes conditions, nous avons obtenu directement la dibenzocyclohepténone **12** avec un rendement de 52%. L'énone **12** présente en IR une bande carbonyle faible à 1635 cm⁻¹ caractéristique des dibenzotropones.³

Un premier essai de couplage dissymétrique a ensuite été tenté à partir d'un mélange de bromoacétovératrone **9** et de bromovératraldéhyde **5** (rapport 1/1,5) dans les mêmes conditions que ci-dessus. Après chromatographie, nous avons isolé entre autres le biphényle **11** et l'énone **12**. Ce résultat montre que les deux halogénures de départ présentent des réactivités différentes

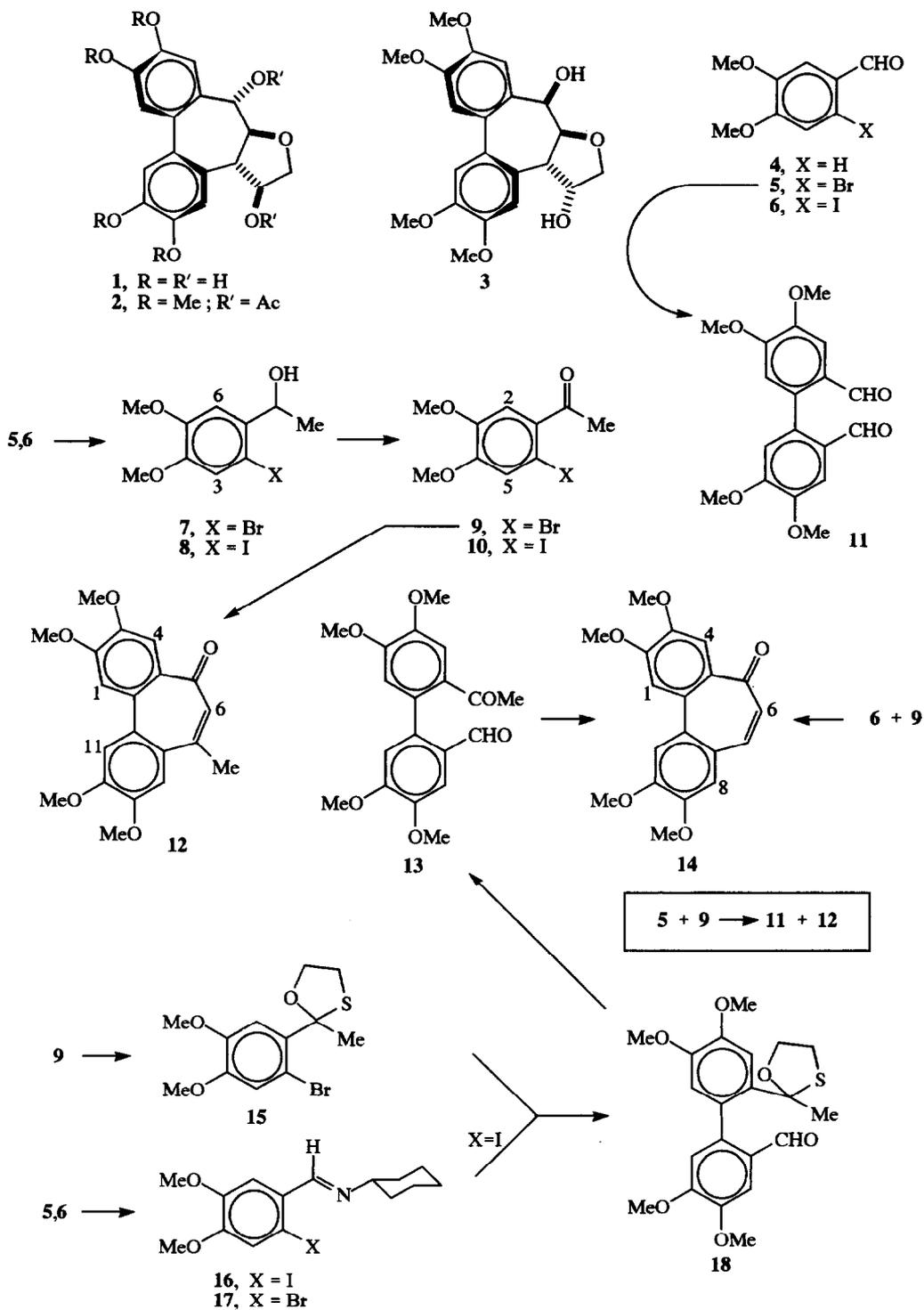


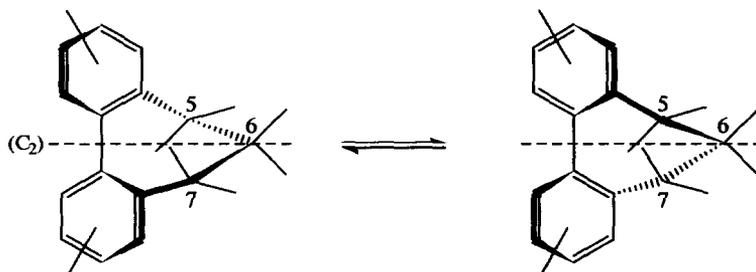
Schéma 1

puisqu'ils réagissent uniquement en autocouplage. Nous avons alors effectué une nouvelle tentative de couplage dans les mêmes conditions mais en remplaçant le bromovératraldéhyde **5** par son homologue iodé **6**, vraisemblablement plus réactif. Cet essai nous a permis d'isoler directement après chromatographie, la dibenzocyclohepténone **14** désirée, sous forme d'un solide jaune et avec un rendement de 30%. L'énone **14**, qui présente également en IR une bande carbonyle très faible à 1628 cm^{-1} , se forme très probablement par cyclocrotonisation du biphenyle **13**. Par la suite, nous avons cherché à reproduire le couplage dissymétrique précédent sur des quantités plus importantes d'halogénures (4 à 5 g) mais malheureusement nous n'avons jamais obtenu l'énone **14** avec des rendements supérieurs à 15%.

Considérant ces médiocres résultats, nous avons alors envisagé de préparer le biaryle **13** en utilisant une séquence réactionnelle générale due à Ziegler.⁴ Tout d'abord, l'oxathiolane **15** a été obtenu en traitant la bromocétone **9** par du β -mercaptoéthanol. La réaction de la cyclohexylamine avec l'iodoaldéhyde **6** a fourni l'iodoimine **16** laquelle a également été formée, mais avec un moins bon rendement, par échange d'halogènes avec la bromoimine **17**. Ensuite, le traitement de **15** par le *n*-BuLi suivi de l'addition du complexe CuI, P(OEt)₃ (que l'on peut remplacer par le complexe équivalent CuI.P(OMe)₃ commercial) fournit une suspension jaune d'organocuvireux stabilisé. L'iodoimine **16** est additionnée à ce réactif à basse température, ce qui fournit après acidification le biphenyle **18** avec un rendement de 82%. Ce composé est, d'après la RMN ¹H, un mélange de diastéréoisomères (1/1) dûs à la présence de deux centres d'asymétrie (oxathiolane et liaison biphenyle). Après enlèvement du groupement oxathiolane, le biphenyle cristallin **13** a été cyclisé à l'état brut, ce qui a fourni l'énone **14** désirée avec un rendement de 36% (calculé à partir des halogénures **6** et **9**). En conclusion, cette deuxième voie de synthèse, bien que longue et laborieuse, présente l'avantage de fournir une dibenzocyclohepténone **14** facilement purifiable et de façon reproductible.

2) Analyse conformationnelle des 6,7-dihydro-5H-dibenzofa,c]cycloheptènes

A notre connaissance, peu d'études en RMN ¹H complètes ou détaillées, relatives à des dibenzocycloheptènes d'origine naturelle ou non, sont décrites dans la littérature. Des études cristallographiques réalisées sur des analogues du colchicine⁵ et des déterminations récentes de conformations par calcul théorique (MM2-V4) révèlent que ces biaryles existent sous une seule conformation qui serait *twist-boat-chair* (TBC).⁶ En nous aidant de modèles de Dreiding, nous avons représenté ci-dessous les deux formes atropoisomères possibles dans cette conformation. L'énergie d'interconversion de ces atropoisomères a été évaluée à environ 10 kcal/mol.⁶



On observe qu'il existe un axe de symétrie (C₂) et deux positions à caractère axial et équatorial au niveau des carbones benzyliques. Par contre, il n'en est pas de même au niveau du

carbone central C-6 puisque dans ce cas les positions sont équivalentes. Il est alors difficile de dire, par exemple, que deux substituants portés par des carbones vicinaux, en configuration *trans*, sont axial-axial ou axial-équatorial. Nous avons choisi d'employer les termes de *synclinal* et *antipériplanaire* qui définissent les positions relatives de deux substituants, selon les valeurs des angles dièdres (déterminés notamment par modélisation moléculaire MM2). En raison de l'axe de symétrie (C_2), nous avons relevé pour la configuration *trans*, deux angles dièdres possibles correspondant à des situations *antipériplanaire* ($\varphi \sim 160^\circ$) et *synclinale* ($\varphi \sim 70^\circ$). Pour la configuration *cis*, on retrouve un seul type d'angle ($\varphi \sim 45^\circ$) (*synclinal*). Ainsi, nous avons déterminé un ordre de grandeur des trois constantes de couplage correspondant à ces angles dièdres (Tableau).

Dièdres		Angles φ ($^\circ$)	J(Hz)	Dièdres	Angles φ ($^\circ$)	J(Hz)
7 β -6 α	6 β -5 α	+160	10	7 β -6 α	-160	10
7 β -6 β	6 β -5 β	+ 45	5,5	7 β -6 β	+ 80	2
7 α -6 α	6 α -5 α	+ 45	5,5	7 α -6 α	+ 80	2
7 α -6 β	6 α -5 β	- 70	3,0	7 α -6 β	- 40	6

6,7-Dihydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptène

6,7-Dihydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptène-5-one

Tableau. Angles dièdres des dibenzocycloheptènes et valeurs prévisibles des constantes de couplage correspondantes.

3) Synthèse de l'acyloïne **21**

Après de nombreux essais infructueux, nous avons constaté qu'en présence d'iodure cuivreux et d'un large excès de bromure de vinylmagnésium (12 éq.), l'énone **14** réagit à -40°C pour donner principalement le composé **19** d'addition-1,4 (rendement de 65% après chromatographie), accompagné de proportions notables (20-30%) de l'alcool allylique **20**. La configuration du composé **19** a été déduite de l'analyse de son spectre de RMN ^1H . Les protons vinyliques apparaissent sous forme d'un ddd à 6,14 ppm (H-1') et de deux dt situés à 5,28 et 5,19 ppm (H-2'Z et H-2'E). Les valeurs observées pour les constantes de couplage $J_{6\alpha-7\beta}$ et $J_{6\beta-7\beta}$, respectivement 11,2 Hz et 2,9 Hz, montrent que le groupement vinyle est bien en position équatoriale. La formation unique de l'atropoisomère **19** peut se justifier par l'examen des modèles de Dreiding. On note pour l'autre atropoisomère la possibilité d'interactions entre le groupement vinyle en position axiale et un des noyaux aromatiques. Ces interactions n'existent pas dans l'isomère **19**, qui serait donc thermodynamiquement plus stable (Schéma 2).

Ensuite, l'énolate lithien de la β -vinylcétone **19** (engendré par le LHMDs) a été oxydé au moyen du complexe $\text{MoO}(\text{Ph})_7$ (2 éq.) à -25°C pendant 30 min, suivi de traitement avec Na_2SO_3 , ce qui a fourni un solide brut constitué de plusieurs produits qui ont pu être en partie séparés par chromatographie. De la fraction la moins polaire nous avons isolé la β -vinylcétone **19** de départ, et de la fraction la plus polaire et majoritaire, nous avons isolé l'acyloïne **21** attendue sous forme d'un solide jaune, et avec un rendement de 50% en tenant compte de la cétone **19** récupérée. L'acyloïne **21** présente en IR une bande OH fine d'intensité très faible à 3450 cm^{-1} et une bande carbonyle à 1650 cm^{-1} . La SM donne pour ce composé la formule brute $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$. On note un fragment de masse 352 correspondant à la perte d'une molécule H_2O , ce qui confirme la présence du groupement OH. L'acyloïne **21**, qui est instable (surtout en solution), a été utilisée sans autre purification dans l'étape suivante.

L'attribution de la stéréochimie de l'acyloïne **21** résulte de l'examen de son spectre RMN ^1H

(300 MHz) et de celui de son acétate **22**. La similitude, entre les déplacements chimiques des protons vinyliques de **21** et **22** et ceux de la cétone **19** de départ, a permis d'établir que dans ces composés le groupement vinyle est en position pseudo équatoriale. D'autre part, le spectre RMN ^1H de **21** fait apparaître un signal à 4,21 ppm que l'on retrouve décalé à 5,13 ppm dans le spectre de **22**, ce qui permet de l'attribuer au proton carbinolique H-6. Les valeurs observées de la constante de couplage J_{6-7} respectivement de 7,9 Hz pour **21** et de 9,2 Hz pour **22** indiquent que le groupement vinyle et le groupement OH (ou acétate) sont *trans*. Le fait que cette constante J , dans le cas de l'acyloïne **21**, soit inférieure à la valeur attendue ($J \sim 10$ Hz) peut s'expliquer par l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire qui entraîne une déformation du cycle à 7 carbones.

4) Passage de l'acyloïne **21** aux diols correspondants

L'étape suivante de notre synthèse est une réduction stéréosélective du groupement carbonyle de l'acyloïne **21**. Au cours d'une étude préliminaire, nous avons observé que les réductions de la cétone **19** par NaBH_4 à 0°C dans un mélange $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ et par LiAlH_4 à 0°C dans le THF fournissent le même alcool **23**. L'attribution de la configuration relative indiquée a été réalisée par analyse en RMN ^1H . On observe, sur le spectre, des constantes de couplage $J = 10,6$ Hz et $J = 7,3$ Hz entre les protons H-5 et H-6, ce qui permet d'affirmer que le groupement hydroxyle est bien en position pseudo-équatoriale. La formation unique de cet alcool nous indique que l'attaque de l'ion hydrure se fait préférentiellement de façon axiale, par la face α de la cétone **19**.

Réduite au moyen de LiAlH_4 dans le THF, l'acyloïne **21** conduit à deux diols isomères de formule $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (SM) et séparables par chromatographie. Le composé minoritaire (rdt. 20%) a été identifié au diol *cis* **24**. Pour ce dernier, on note en RMN ^1H (300 MHz) que les signaux relatifs aux protons vinyliques sortent dans la même zone que ceux de l'acyloïne **21** de départ, ce qui permet d'avancer que ces deux composés ont des configurations relatives identiques. Par contre, l'attribution de la configuration relative au niveau de C_5 et C_6 n'a pu être effectuée avec certitude car la constante de couplage $J = 4,7$ Hz entre les protons H-5 et H-6 a une valeur intermédiaire entre les valeurs usuelles ($J = 3$ Hz pour une configuration *trans* et $J = 5,5$ Hz pour une configuration *cis*). Il en est de même pour la constante de couplage observée ($J = 4,4$ Hz) pour les protons H-5 et H-6 dans le spectre du diacétate **25** correspondant. Par contre, la formation effective d'un acétonide **28**, laquelle n'est possible que si les groupements hydroxyles sont en situation *synclinale*, permet d'affirmer que la configuration relative des deux hydroxyles en 5 et 6 est bien *cis*. Ce fait est d'ailleurs confirmé par la valeur de la constante de couplage $J_{5-6} = 6,3$ Hz observée pour l'acétonide **28**.

Le spectre de RMN ^1H du diol majoritaire **29** (rdt. 70%) ainsi que celui de son diacétate **30** présentent des signaux très mal résolus difficilement interprétables. Toutefois, on observe pour ces deux composés le glissement vers les hauts champs des protons vinyliques par rapport à l'acyloïne **21** (de la zone 5-6,5 ppm vers la zone 4,4-4,8 ppm), correspondant à un groupement vinyle en position axiale subissant l'effet de champ d'un noyau aromatique. Comme précédemment, nous avons pu préparer à partir de **29** l'acétonide **31** correspondant. Par comparaison du spectre RMN de **31** avec celui du diol **29**, nous avons déduit que le groupement vinyle occupe une position à caractère *axial* (déplacement à haut champ) et que les protons H-5 et H-6 sont *trans*, en conformation *antipériplanaire* ($J_{5-6} = 9,2$ Hz).

En conclusion, la réduction de l'acyloïne **21** par LiAlH_4 s'est bien effectuée avec la stéréosélectivité escomptée, puisque l'on obtient principalement un diol *trans*. Cependant, le composé obtenu **29** n'est pas celui attendu mais son atropoisomère. A priori ce résultat était difficilement prévisible puisque tous les intermédiaires obtenus jusqu'à présent ont leur groupement vinyle en

position pseudo-équatoriale. Ce sont vraisemblablement des liaisons hydrogène entre les groupements hydroxyles qui stabilisent la structure de **29**, de telles liaisons étant impossibles pour son atropoisomère dont les hydroxyles sont en conformation *antipériplanaire*.

Nous ne sommes pas parvenus à atropoisomériser le diacétate **30** (qui ne présente pas de liaisons hydrogène), en le chauffant au reflux du toluène pendant 72 heures. Toutefois, dans ce cas, il faut tenir compte de l'interaction possible entre un substituant pseudo-axial en position benzylique et l'un des noyaux aromatiques. Il est tout à fait possible que cette interaction soit plus importante avec un groupement acétate qu'avec un groupement vinylic.

A la lumière des résultats précédents, nous avons envisagé une seconde voie d'accès au diol **24**, à partir de l'acétate d'acyloïne **22**. Une première réduction a été effectuée à 0°C au moyen de NaBH₄. A partir du produit brut de réaction, nous avons isolé deux composés amorphes, dont le spectre IR montre que le carbonyle cétonique de l'acétate de départ a disparu et qu'il y a une fonction alcool (~ 3430 cm⁻¹). La SM indique pour ces deux composés la formule brute C₂₃H₂₆O₇. D'après l'analyse de leur spectre RMN nous leur avons attribué les structures **26** et **27**.

La configuration relative *cis* au niveau des carbones 5 et 6 a été confirmée par les valeurs de la constante de couplage entre H-5 et H-6, respectivement de 4,1 Hz pour **26** et de 4,5 Hz pour **27**. Le spectre RMN ¹H de **27** fait apparaître un doublet de doublet à 5,68 ppm pour le proton H-6 et un doublet à 4,68 ppm pour H-5. Par contre pour l'isomère **26**, la situation est inversée. On note en effet le doublet de doublet du proton H-6 à 4,43 ppm et le doublet relatif au proton H-5 (CH-OAc) à 5,57 ppm. La formation du composé **26** peut s'expliquer par la migration du groupement acétyle qui est favorisée par les conditions du milieu et la configuration *cis*.

En effectuant la réduction au moyen du réactif de Luche (NaBH₄/CeCl₃·7H₂O)⁸ nous avons constaté qu'il se formait uniquement l'acétate alcool **27 cis**, que nous avons isolé à l'état cristallisé et avec un rendement de 90%. L'acétate alcool **27** a ensuite été transformé quantitativement en diol **24** par réduction au moyen de LiAlH₄.

5) Accès à la structure tétracyclique de la métaséquirine-B (1)

L'étape suivante de notre synthèse consistait à époxyder la double liaison vinylique du diol **24**. Toutefois, en dépit de nombreux essais effectués dans diverses conditions, en utilisant soit l'acide méta-chloroperbenzoïque, soit l'hydroperoxyde de *t*-butyle et l'acétylacétonate de vanadyde,⁹ nous ne sommes pas parvenus à obtenir l'époxyde **32** attendu. Nous avons alors envisagé de préparer ce dernier par cyclisation d'une bromhydrine intermédiaire. Ainsi, nous avons traité l'acétate alcool **27** par de la NBS en excès dans le THF aqueux, à température ambiante pendant 2 h 30 min,¹⁰ ce qui a fourni après chromatographie la bromhydrine **34** amorphe, sous forme d'un mélange d'isomères d'après la RMN ¹H (400 MHz). On note en IR (CH₂Cl₂) l'absence d'une bande vers 3060 cm⁻¹ caractéristique des protons vinyliques. Ce spectre présente par ailleurs une large bande à 3489 cm⁻¹ (OH) et une bande carbonyle d'acétate à 1743 cm⁻¹. Ayant observé que la bromhydrine **34** se décompose très rapidement quand on cherche à l'isoler, nous avons alors décidé de la traiter par une base dans le milieu même où elle avait été formée. Ainsi, après avoir additionné de la soude aqueuse 0,2 N (4 éq.) puis porté le milieu réactionnel au reflux pendant 20 heures, la CCM montre la disparition de la bromhydrine **34** et l'apparition d'un composé plus polaire, que nous avons isolé par chromatographie à l'état cristallin avec un rendement de 25% et identifié à l'époxydiol **32**. La structure de l'époxyde **32** a été confirmée par passage au diacétate cristallin **33** correspondant.

L'analyse des spectres de RMN ¹H (400 MHz) de **32** et **33** montre que ces deux composés ont la même configuration que l'acétate alcool **27** de départ. Les protons H-1' et H-2' de l'époxyde **32** apparaissent sous forme de singulets larges respectivement à 3,49 ppm (H-1'), 2,89 ppm (H-2'A) et

des acétates **22** et **27** en (*±*)-*O*-tétraméthyl-5,8-*bis*-épimétaséquirine-B **3** qui ne diffère du produit d'origine naturelle que par la configuration relative au niveau des carbones C5 et C8.

Le composé **3** a été synthétisé en 14 étapes à partir du vératraldéhyde. Sa structure a été confirmée par comparaison du spectre RMN ^1H de son diacétate **35** avec les données de la littérature.¹

Au cours de notre travail, nous avons synthétisé de nouveaux dibenzocycloheptènes dont les structures ont été établies grâce à la RMN ^1H . Nous considérons que notre étude a contribué à élargir le champ des connaissances, compte tenu du peu de travaux actuellement décrits dans cette dernière série.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformée de Fourier Nicolet SDX. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur des appareils Varian EM 390 (90 MHz) et Bruker AC 400 (400 MHz) pour le proton, et Varian FT 80 pour le carbone 13 ; la référence interne est le tétraméthylsilane (TMS) et l'échelle (δ) des déplacements chimiques est exprimée en ppm. Les spectres RMN ^1H 300 MHz ont été effectués à l'Université de Rennes par le Service de Spectrométrie RMN, les spectres 400 MHz et les autres spectres (90 MHz) ont été effectués à l'Université du Maine. Les spectres de masse (IE, 70 eV) ont été réalisés par les Services de Spectrographie de Masse des Universités de Rennes I et de Rouen. Les analyses élémentaires ont été confiées au Service de microanalyse du CNRS de Gif-sur-Yvette. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques Merck prêtes à l'emploi, avec indicateur de fluorescence. La révélation a été effectuée en lumière ultraviolette ou par vaporisation d'acide sulfurique suivie d'une carbonisation à l'étuve. Les mélanges éluants les plus souvent utilisés ont été : toluène/acétate d'éthyle et chlorure de méthylène/acétone. Les chromatographies préparatives sur colonne ont été réalisées sous pression (1 à 2 bars) à l'aide de gel de silice Merck (Kieselgel 60).

4-Bromo-5-(1-hydroxyéthyl)vératrole **7**

Dans un tricol de 500 mL, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant avec entrée d'azote et d'une ampoule à addition entourée d'un ruban chauffant, on prépare une solution d'iodure de méthylmagnésium dans l'éther anhydre (100 mL), à partir de magnésium (2,9 g ; 119 mmol) et d'iodure de méthyle (2 g ; 141 mmol). On ajoute goutte à goutte en 1 h une solution chaude de 6-bromovératraldéhyde **5**¹¹ (22 g ; 90 mmol) dans le THF anhydre (250 mL). On porte à reflux pendant 1 h. Les sels de magnésium sont hydrolysés (NH_4Cl saturé) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 200 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, à la saumure, séchées sur MgSO_4 et évaporées sous PR. On obtient ainsi une huile jaune (24 g ; 100%) homogène en CCM, que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante. Un échantillon est purifié pour l'analyse, par cristallisation dans un mélange éther/éther de pétrole, F = 60-62°C. Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}$: C, 46,0 ; H, 5,01 ; Br, 30,6. Tr. : C, 45,98 ; H, 4,75 ; Br, 30,61. SM. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}$: 260,00479. Tr. 260,0045. IR (film) : 3401 (OH), 1603 et 1499 (C=C arom.), 1209 et 1100 (C-O) cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,17 (1H, s) H-3 ; 7,06 (1H, s) H-6 ; 5,26 (1H, q, J = 6 Hz) CH ; 3,95 (6H, 2s) OCH_3 ; 2,1 (1H, s) OH ; 1,46 (3H, d, J = 6 Hz) CH_3 .

6-Bromoacétovératrone **9**

Le bromoalcool **7** (8,1 g ; 30 mmol) brut est dissous dans 60 mL d'acétone anhydre. On refroidit à 4°C puis on ajoute sous agitation du réactif de Jones standard (8 mL).¹² L'excès d'oxydant est détruit par de l'isopropanol (environ 1 mL) puis on laisse revenir à TA. Après avoir additionné de l'eau distillée (100 mL), on évapore l'acétone sous PR. On extrait le résidu aqueux

plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 puis sont séchées sur MgSO_4 . Après évaporation de l'éther, le solide jaune obtenu (6,8 g) est recristallisé deux fois dans un mélange éther/éther de pétrole, ce qui fournit la bromoacétovératrone **9** (5 g ; 65%), $F = 73-75^\circ\text{C}$, que l'on conserve à l'abri de la lumière. Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$: C, 46,36 ; H, 4,28 ; Br, 30,84. Tr. : C, 46,30 ; H, 4,55 ; Br, 30,98. SM. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3^{79}\text{Br}$: 257,9891. Tr. 257,9883. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3^{81}\text{Br}$: 259,9871. Tr. 259,9868. IR (nujol) : 1680 (C=O), 1590 et 1506 (C=C arom.), 1358, 1261, 1203, 1190, 1171 et 1022 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,26 (1H, s) H-2 ; 7,15 (1H, s) H-5 ; 3,95 et 3,93 (6H, 2s) OCH_3 ; 2,7 (3H, s) CH_3 .

4-Iodo-5-(1-hydroxyéthyl) vératroïle **8**

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé bromé **47** analogue. A une solution d'iodure de méthylmagnésium (10,2 mmol), on additionne goutte à goutte une solution d'iodovératraldéhyde **6**¹³ (2,5 g ; 8,5 mmol) dans le THF anhydre (100 mL), puis on porte à reflux pendant 1 h. Après hydrolyse avec une solution saturée de NH_4Cl , la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 100 mL). Les extraits rassemblés sont lavés à l'eau, séchés sur MgSO_4 puis évaporés, fournissant aussi une huile jaune (2,5 g ; 100%) homogène en CCM, que l'on utilise sans purification dans l'étape suivante et qui est caractérisée comme suit. Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{I}$: C, 38,96 ; H, 4,22 ; I, 41,23. Tr. : C, 40,36 ; H, 4,32 ; I, 40,82. SM. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{I}$: 307,9910. Tr 307,9901. m/z (int. rel.) : 308 (100) M^{++} , 293 (90) $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$. IR (film) : 3433 (OH), 1590 et 1499 (C=C arom.), 1377, 1255, 1209 (C-O), 1158 et 1029 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,2 (1H, s) H-3 ; 7,1 (1H, s) H-6 ; 5,0 (1H, q) CH ; 3,9 et 3,85 (6H, 2s) OCH_3 ; 1,45 (3H, d) CH_3 .

6-Iodoacétovératrone **10**

A une solution, refroidie à 4°C , d'alcool **8** (1,5 g ; 4,9 mmol) dans l'acétone (20 mL), on ajoute du réactif de Jones (5 mL). On additionne quelques gouttes d'isopropanol et de l'eau distillée (50 mL). L'acétone est évaporée et le résidu aqueux obtenu est extrait au CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de NaHCO_3 puis sont séchées (MgSO_4) et évaporées. Le résidu solide (1,3 g) est purifié par chromatographie éclair en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 /acétone (95/5), ce qui fournit l'iodoacétovératrone **10** (1,3 g ; 87%), $F = 129-131^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /Ether). Du fait de l'instabilité du composé **10** il n'a pas été possible d'en faire une analyse élémentaire satisfaisante. Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{I}$: C, 39,21 ; H, 3,59 ; I, 41,55. Tr. : C, 39,81 ; H, 3,61 ; I, 40,77. SM. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{I}$: 305,9753. Tr. 305,9744. m/z (int. rel.) : 306 (95) M^{++} , 291 (100) $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$. IR (nujol) : 1675 (C=O), 1582 et 1500 (C=C arom.), 1257, 1200, 1185, 1169 et 1019 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,45 (1H, s) H-2 ; 7,18 (1H, s) H-5 ; 3,95 (6H, s) OCH_3 ; 2,67 (3H, s) CH_3 .

Bis-vératraldéhyde **11**

On utilise le mode opératoire antérieurement mis au point dans notre laboratoire.² Dans un tube de 10 mL, on maintient à l'état fondu, en chauffant à 160°C , du 6-bromovératraldéhyde **5** (1 g ; 4,1 mmol). On ajoute en plusieurs fois du cuivre pulvérulent (Copper bronze de KOCH-LIGHT) (environ 6 g). Entre chaque addition le mélange est tassé par centrifugation. Le tube est bouché, puis chauffé à $230-240^\circ\text{C}$ dans un bain métallique pendant 15 min. Après refroidissement, la masse compacte est broyée dans un mortier puis extraite une nuit avec CH_2Cl_2 . La majeure partie des goudrons est éliminée par filtration sur alumine basique. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur silice en éluant avec du CH_2Cl_2 . De la fraction de tête, on isole du vératraldéhyde **4** (86 mg), $F = 44-45^\circ\text{C}$ et de la fraction suivante un solide jaune, $F = 205-210^\circ\text{C}$, identifié au biphenyle **11** (510 mg ; 75%). Après plusieurs recristallisations dans

le méthanol, on obtient des cristaux incolores dont le point de fusion, $F = 213-215^{\circ}\text{C}$, et les constantes spectrales (IR, RMN) sont conformes à la littérature.^{4b}

2,3,9,10-Tétraméthoxy-7-méthyl-5H-dibenzo [a,c] cycloheptène-5-one 12

Dans un tube de 10 mL, on ajoute en plusieurs fractions de la poudre de cuivre à de la bromoacétovératrone **9** (700 mg ; 2,7 mmol) fondue, le mélange étant homogénéisé par centrifugation. Le tube est placé dans un bain métallique à $230-240^{\circ}\text{C}$ pendant 15 min. Après refroidissement et extraction une nuit au CH_2Cl_2 (250 mL), la solution marron foncé obtenue est concentrée puis filtrée sur alumine basique. Après évaporation sous PR, l'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice (25 g, toluène/AcOEt 5%). La fraction de tête est constituée du produit de réduction, l'acétovératrone,¹⁴ $F = 50-51^{\circ}\text{C}$. La fraction suivante est la dibenzocyclohepténone **12** (240 mg ; 52%), jaune, $F = 187-189^{\circ}\text{C}$ (MeOH). SM. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 340,13106. Tr. 340,1308. m/z (int. rel.) : 312 (100) (M-CO)⁺. IR (nujol) : 1635 (C=O) faible, 1551 (C=C) faible, 1596 et 1512 (C=C arom.), 1390, 1023, 1164 et 1035 cm^{-1} . UV (CH_2Cl_2) : 256 et 285 nm. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,5 (1H, s) H-4 ; 7,3 (2H, s) H arom. ; 7,25 (1H, s) H arom. ; 6,7 (1H, s) H-6 ; 4 à 4,1 (12H, m) OCH_3 ; 2,45 (3H, s) CH_3 . RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 191,4 (s, C-5) ; 151,5 (s, C-2) ; 149,1 (s, C-9 et C-10) ; 148,2 (s, C-3) ; 143,9 (s, C-7) ; 135,1 (s, C-7a) ; 132,1 (d, C-6) ; 131,8 et 131,5 (C-11a et C-11b) ; 128,9 (s, C-4a) ; 114,0 (d, C-4) ; 111,9 et 109,8 (2d, C-1 et C-11) ; 109,6 (d, C-8) ; 56,1 (q, CH_3O) et 24,9 (q, CH_3).

Préparation de la 2,3,9,10-tétraméthoxy-5H-dibenzo [a,c]cycloheptène-5-one 14 par réaction d'Ullmann

Dans un tube, on prépare comme précédemment, un mélange homogène composé de 6-bromoacétovératrone **9** (500 mg ; 1,9 mmol), de 6-iodovératraldéhyde **6** (1,1 g ; 3,76 mmol) et de cuivre (environ 9 g). On place le tube pendant 15 min dans un bain métallique à $230-240^{\circ}\text{C}$. Le magma solide est extrait au CH_2Cl_2 . La solution obtenue est filtrée sur alumine puis évaporée sous PR. Le résidu, repris par le minimum de toluène, abandonne après une nuit un solide jaune essentiellement constitué par du bis-vératraldéhyde **11**. Le résidu de cristallisation est chromatographié sur gel de silice (toluène/AcOEt 5%). La fraction de tête est un mélange constitué des produits de déshalogénéation (vératraldéhyde et acétovératrone). La fraction suivante fournit un second lot de bis-vératraldéhyde **11**. De la dernière fraction, on isole un solide jaune vif identifié au composé **14** (186 mg ; 30%), $F = 195-198^{\circ}\text{C}$ (MeOH). Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C, 69,90 ; H, 5,57. Tr. : C, 69,53 ; H, 5,32. SM. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 326,11541. Tr. 326,1136. m/z (int. rel.) : 298 (100) (M-CO) . IR (nujol) : 1628 (C=O) faible, 1551 (C=C) faible, 1590, 1512, 1252, 1198, 1165, 1145, 1059 et 1039 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,7 (1H, s) H-4 ; 7,4 (2H, s) H-1 et H-11 ; 7,35 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$) H-7 ; 7,1 (1H, s) H-8 ; 6,7 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$) H-6 ; 4,1 (12H, s) OCH_3 . RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 189,7 (s, C-5) ; 151,7 (s, C-2) ; 149,9 et 149,3 (2s, C-9 et C-10) ; 148,5 (s, C-3) ; 139,2 (d, C-7) ; 134,2 (s, C-7a) ; 132,0 et 131,5 (2s, C-11a et C-11b) ; 130,8 (d, C-6) ; 127,2 (s, C-4a) ; 113,6 (d, C-4) ; 113,0 (d, C-8) ; 111,7 et 110,9 (C-1 et C-11) ; 56,0 (q, CH_3O) et 55,9 (q, CH_3O).

2-Méthyl-2-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)-1,3-oxathiolane 15

On opère selon la littérature.^{4a} Dans un ballon de 100 mL équipé d'un séparateur de Dean et Stark et surmonté d'un réfrigérant avec garde à silicagel, on place de la bromoacétovératrone **9** (3,9 g ; 15 mmol), du 2-mercaptoéthanol (2,3 g ; 29 mmol), de l'acide *p*-toluènesulfonique (50 mg) et du toluène sec (40 mL). Le mélange est porté au reflux sous agitation, jusqu'à élimination complète de l'eau (3 h). Après refroidissement, la solution est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 , et à la saumure, puis elle est séchée (MgSO_4) et évaporée. Le résidu solide, par recristallisation dans l'éther, fournit des cristaux translucides du composé **15** (3,3 g ; 70%), $F = 100-101^{\circ}\text{C}$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{SBr}$: C, 45,07 ; H, 4,74 ; S, 10,03 ; Br, 25,06. Tr. : C, 45,04 ; H, 4,70 ;

S, 10,39 ; Br, 24,90. SM. Calc. pour $C_{12}H_{15}O_3S^{79}Br$: 317,99251. Tr. 317,9924. IR (nujol) : 1598 et 1512 (C=C arom.), 1373, 1260, 1215, 1173, 1119, 1085, 1050, 1030 et 862 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 7,3 (1H, s) H-6 ; 7,15 (1H, s) H-3 ; 4,5 (1H, m) OCH_2 ; 4,1 (1H, m) OCH_2 ; 3,9 (12H, 2s) OMe ; 3,1 (2H, m) SCH_2 ; 2,0 (3H, s) CH_3 .

2'-(2-Méthyl-1,3-oxathiolan-2-yl)-4,4',5,5'-tétraméthoxybiphényl-2-carboxaldéhyde 18

On utilise le mode opératoire de Ziegler et coll.⁴ Dans un tricol de 100 mL, préalablement séché à la flamme, équipé d'une agitation magnétique efficace, d'une entrée d'azote, d'un thermomètre à basses températures et d'un septum, on dissout le bromoxathiolane **15** (5 g ; 15,6 mmol) dans du THF anhydre (40 mL). On refroidit la solution à $-78^\circ C$, puis on injecte du *n*-BuLi dans l'hexane (17,3 mmol). On agite vigoureusement la suspension obtenue pendant 30 min à $-78^\circ C$. On additionne ensuite rapidement le complexe $CuI, P(OEt)_3^{4b}$ (8,12 g ; 22,7 mmol). Le milieu prend une coloration jaune. On le maintient sous forte agitation à $-78^\circ C$ pendant 30 min. On ajoute alors en plusieurs fois l'iodoimine **16^{4a}** (5,8 g ; 17,6 mmol), on laisse revenir à TA et on agite à cette température la suspension pendant 20 h. Après l'avoir diluée au CH_2Cl_2 (200 mL), puis lavée avec une solution aqueuse de KCN à 10% et à la saumure, on l'agite vigoureusement pendant 12 h à TA en présence d'une solution d'acide acétique à 15% (250 mL). La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (4 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de $NaHCO_3$, à l'eau et séchées ($MgSO_4$). Après évaporation du solvant, le solide jaune obtenu est recristallisé dans un mélange CH_2Cl_2 /éther ce qui fournit le biphényle **18** (5,2 g ; 82%) F = 165-175°C, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères d'après la RMN. Un échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'acétone, F = 173-176°C. Anal. Calc. pour $C_{21}H_{24}O_6S$: C, 62,37 ; H, 5,94 ; S, 7,92. Tr. : C, 62,11 ; H, 5,73 ; S, 7,74. SM. Calc. pour $C_{21}H_{24}O_6S$: 404,12935. Tr. 404,1314. IR (nujol) : 1679 (C=O), 1597 et 1506 (C=C arom.), 1257, 1213, 1164 et 1129 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1er diastéréoisomère : 9,62 (1H, s) CHO ; 7,6 (1H, s) H arom. ; 7,4 (1H, s) H arom. ; 7,1 (1H, s) H arom. ; 6,7 (1H, s) H arom. ; 4,2 à 3,9 (14H, m) OCH_2 et OCH_3 ; 3,0 (2H, m) SCH_2 ; 1,65 (3H, s) CH_3 ; 2ème diastéréoisomère : 9,6 (1H, s) CHO ; 7,62 (1H, s) H arom. ; 7,45 (1H, s) H arom. ; 6,9 (1H, s) H arom. ; 6,7 (1H, s) H arom. ; 4,2 à 3,9 (14H, m) SCH_2 et OCH_3 ; 3,0 (2H, m) OCH_2 ; 1,85 (3H, s) CH_3 .

2'-Acétyl-4,4',5,5'-tétraméthoxybiphényl-2-carboxaldéhyde 13

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.⁴ On porte au reflux, pendant 15 h, sous agitation magnétique, un mélange d'iodure de méthyle (42,6 mL ; 700 mmol), de biphényle **18** (6,5 g ; 16 mmol) en suspension dans l'acétone aqueuse à 90% (170 mL). Après refroidissement à TA, le solvant est évaporé, le résidu est repris au CH_2Cl_2 , puis on lave avec une solution saturée de Na_2CO_3 , à l'eau et on sèche sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, on récupère un solide jaune (5,4 g ; 100%). Un échantillon, recristallisé deux fois dans le méthanol, fournit le biphényle **13** purifié, F = 215-217°C. Anal. Calc. pour $C_{19}H_{20}O_6$: C, 66,28 ; H, 5,81. Tr. : C, 66,12 ; H, 5,69. SM. Calc. pour $C_{19}H_{20}O_6$: 344,12598. Tr. 344,1248. IR (nujol) : 1673 et 1667 (C=O), 1598 et 1504 (C=C arom.), 1206, 1170, 1132, 1069 et 1036 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 9,9 (1H, s) CHO ; 7,65 (1H, s) H arom. ; 7,45 (1H, s) H arom. ; 6,85 (2H, s) H arom. ; 3,9 (12H, 2s) OCH_3 ; 2,1 (3H, s) CH_3CO .

Préparation de la 2,3,9,10-tétraméthoxy-5H-dibenzof[a,c]cycloheptène-5-one 14 à partir du 2'-acétylbiphényl-1-carboxaldéhyde 13

On s'inspire de la littérature.³ On porte à reflux sous agitation magnétique pendant 3 h, un mélange de K_2CO_3 (5 g) et de biphényle **14** (5 g ; 14,5 mmol) non purifié, en suspension dans l'éthanol à 50% (300 mL). On laisse revenir à TA. Le précipité jaune est essoré, lavé à l'éthanol glacé puis à l'eau et séché sous vide pendant une nuit. La dibenzocyclohepténone **14** (3,5 g ; 74%), F = 195-196,5°C, ainsi obtenue, présente des spectres IR et RMN identiques à ceux décrits précédemment.

6,7-Dihydro-2,3,9,10-tétraméthoxy-7 α -vinyl-5H-dibenzo[a,c]cycloheptène-5-one 19 et 2,3,9,10-tétraméthoxy-5-vinyl-5H-dibenzo[a,c]cycloheptène-5-ol 20

A une solution refroidie à 0°C de bromure de vinylmagnésium préparée à partir de magnésium (500 mg ; 21,7 mmol), de bromure de vinyle (1,8 mL ; 26,1 mmol) et de THF anhydre (60 mL), on ajoute du sulfure de méthyle (1,7 mL) puis de l'iodure cuivreux (170 mg ; 0,89 mmol). Après 20 min d'agitation, le milieu devenu noir est refroidi à -40°C puis la cyclohepténone **14** (547 mg ; 1,67 mmol) est additionnée lentement en solution dans le THF (100 mL). Lorsque la CCM montre la disparition du produit de départ (15 min), le milieu est hydrolysé (NH₄Cl sat.) puis laissé sous agitation à TA pendant une nuit. Le solvant est éliminé sous PR et le résidu est repris au CH₂Cl₂ (200 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure puis séchée (MgSO₄) et évaporée. L'huile jaune obtenue est chromatographiée sur gel de silice (40 g, toluène/AcOEt 8%). De la fraction de tête, on isole la vinylcétone **19** (380 mg ; 64%). La fraction suivante est constituée de l'alcool **20** (20-30%).

Vinylcétone 19, F = 132-133°C (MeOH), jaune. Anal. Calc. pour C₂₁H₂₂O₅ : C, 71,14 ; H, 6,27. Tr. : C, 71,22 ; H, 6,13. SM. Calc. pour C₂₁H₂₂O₅ : 354,1467. Tr. 354,1459. m/z (int. rel.) : 354 (100) M⁺, 326 (54) (M-CO)⁺. IR (nujol) : 1663 (C=O), 1600 et 1507 (C=C arom.), 1207, 1159, 1138, 1038, 994 et 925 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ : 7,25 (1H, s) H-4 ; 6,91 et 6,88 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 6,82 (1H, s) H-8 ; 6,14 (1H, ddd, J_{1'-7 β} = 6,4 Hz, J_{1'-2'Z} = 10,5 Hz, J_{1'-2'E} = 17,2 Hz) H-1' ; 5,28 (1H, dt, J_{AB} ~ J_{2'Z-7 β} = 1,1 Hz ; J_{2'Z-1'} = 10,5 Hz) H-2'Z ; 5,19 (1H, dt, J_{2'E-1'} = 17,4 Hz, J_{AB} ~ J_{2'E-7 β} = 1,1 Hz) H-2'E ; 4,0, 3,97, 3,93 et 3,92 (12H, 4s) OCH₃ ; 3,95 (masqué) H-7 β ; 3,11 (1H, dd, J_{6 β -7 β} = 2,9 Hz, J_{6 α -6 β} = 19,1 Hz) H-6 β ; 2,91 (1H, dd, J_{6 α -7 β} = 11,2 Hz, J_{6 α -6 β} = 19,1 Hz) H-6 α . RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 203,2 (s, C-5) ; 152,4 (s, C-2) ; 148,8, 148,3 et 148,2 (3s, C-3, C-9 et C-10) ; 137,9 (d, C-1') ; 134,0 (s, C-7a) ; 133,2 et 130,4 (2s, C-11a et C-11b) ; 131,1 (s, C-4a) ; 116,3 (t, C-2') ; 114,0 (d, C-4) ; 112,0 et 111,2 (2d, C-1 et C-11) ; 109,2 (d, C-8) ; 56,3 (q, CH₃O) ; 56,1 (q, CH₃O) ; 56,0 (q, CH₃O) ; 51,6 (t, C-6) et 40,9 (d, C-7).

Alcool allylique 20, huile jaune. SM. Calc. pour C₂₁H₂₂O₅ : 354,1467. Tr. 354,1478. m/z (int. rel.) : 354(100)M . IR (film) : 3450 (OH), 1607 et 1507 (C=C arom.), 1207, 1163, 1138, 1094, 910 et 882 cm⁻¹. RMN ¹H (270 MHz) (CDCl₃) δ : 7,15 (1H, s large) H-8 ; 7,03 et 7,02 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 6,97 (1H, s) H-4 ; 6,35 (1H, dd, J_{1'-2'E} = 17,3 Hz, J_{1'-2'Z} = 11,1 Hz) H-1' ; 5,96 (1H, d, J₆₋₇ = 5,5 Hz) H-6 ; 5,24 (1H, dd, J_{2'E-1'} = 17,3 Hz, J_{AB} ~ 1 Hz) H-2'E ; 5,07 (1H, dd, J_{2'Z-1'} = 11,1 Hz, J_{AB} ~ 1 Hz) H-2'Z ; 4,66 (1H, d, J₆₋₇ = 5,5 Hz) H-7 ; 3,91 et 3,89 (6H, 2s) OCH₃ ; 3,86 (6H, s) OCH₃ ; 2,27 (1H, s large) OH.

6,7-Dihydro-6 β -hydroxy-2,3,9,10-tétraméthoxy-7 α -vinyl-5H-dibenzo[a,c]cycloheptène-5-one 21

Dans un tricol de 50 mL équipé d'une entrée de gaz, d'un septum et d'un thermomètre à basses températures, on introduit du *n*-BuLi (1,8 mL ; 3 mmol) en solution dans l'hexane 1,6 M puis, goutte à goutte sous azote à -20°C, de l'HMDS (0,7 mL ; 3,3 mmol). Après avoir refroidi à -78°C, on additionne la vinylcétone **19** (700 mg ; 2 mmol) en solution dans le THF anhydre (10 mL). Après 1 h d'agitation à -78°C puis 1 h à -25°C, on ajoute le complexe MoOPh^{7b} (1,7 g ; 4 mmol). La température est maintenue à -25°C pendant 30 min puis ramenée à -78°C. Le mélange réactionnel est alors traité par une solution saturée de sulfite de sodium (5 mL). La phase aqueuse saturée en NaCl est extraite plusieurs fois au CH₂Cl₂ (25 mL). Les extraits sont rassemblés, lavés avec une solution d'HCl 10% (3 x 10 mL), à la saumure puis sont séchés sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, le résidu huileux est chromatographié sur gel de silice (40 g, toluène/AcOEt 7%). La fraction de tête est constituée de la vinylcétone **19** de départ (130 mg). La fraction suivante est vraisemblablement un mélange de plusieurs composés isomères de l'acyloïne **21**, d'après l'étude des spectres de masse et de RMN ¹H : SM. Calc. pour C₂₁H₂₂O₆ : 370,14163. Tr. 370,1420. m/z (int. rel.) :

352(10) (M-H₂O)⁺. IR (nujol) : 1686 et 1648 (C=O) cm⁻¹. De la fraction suivante, on isole un solide jaune (295 mg ; 40%), F = 130-140°C, constitué essentiellement par l'acyloïne **21** (RMN). Ce composé instable n'a pu être purifié et nous l'avons utilisé tel quel dans l'étape suivante. SM. Calc. pour C₂₁H₂₂O₆ : 370,14163. Tr. 370,1420. m/z (int. rel.) : 370(100) M⁺, 352(21) (M-H₂O)⁺, 341(88) (C₂₀H₂₁O₁₅)⁺. IR (nujol) : 3450 (OH) faible, 1650 (C=O), 1600 et 1518 (C=C ar), 1263, 1100 (C-OH) et 912 (CH vinyle) cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ : 7,4 (1H, s) H-4 ; 6,96 (1H, s) H-8 ; 6,9 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 6,17 (1H, ddd, J_{1'-2'E} = 17,1 Hz, J_{1'-2'Z} = 10,2 Hz ; J_{1'-7β} = 8,2 Hz) H-1' ; 5,24 (1H, dt, J_{2'Z-1'} = 10,5 Hz, J_{AB} ~ J_{2'Z-7β} = 1 Hz) H-2'Z ; 5,13 (1H, dt, J_{2'E-1'} = 17,1 Hz, J_{AB} ~ J_{2'E-7β} = 1 Hz) H-2'E ; 4,21 (1H, dd, J_{6α-7β} = 7,9 Hz, J_{6α-OH} = 1,6 Hz) H-6α ; 4,01, 3,98, 3,95 et 3,93 (12H, 4s) OCH₃ ; 3,83 (1H, t, J_{7β-1'} ~ J_{7β 6α} = 8,2 Hz) H-7β ; 3,74 (1H, d, J_{6α-OH} = 1,8 Hz) OH.

6β-Acétoxy-6,7-dihydro-2,3,9,10-tétraméthoxy-7α-vinyl-5H-dibenzofa,c]cycloheptène-5-one 22

Dans un ballon de 10 mL, muni d'un septum et d'une entrée d'azote, on dissout l'acyloïne **21** (195 mg ; 0,52 mmol) et la DMAP (~ 2 mg) dans la pyridine (2,5 mL). On additionne à la seringue de l'anhydride acétique (3 mL). Après 1 nuit d'agitation à TA, la solution est diluée au CH₂Cl₂ (10 mL) puis lavée avec une solution d'HCl à 10%, séchée (MgSO₄) et évaporée sous PR. Après filtration sur silice (toluène/ACoEt) du résidu solide, on obtient l'acétate **22** (190 mg ; 87%), F = 158-160°C (MeOH). SM. Calc. pour C₂₃H₂₄O₇ : 412,15219. Tr. 412,1522. m/z (int. rel.) : 412(100) M⁺, 370 (11) (M-CH₂CO)⁺, 352(19) (M-CH₃CO₂H)⁺, 341(28) (C₂₀H₂₁O₅)⁺. IR (nujol) : 1743 (C=O), 1676 (C=O) 1596, 1517, 1373, 1225, 1105, 1045, 993 et 938 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ : 7,26 (1H, s) H-4 ; 6,91 et 6,88 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 6,84 (1H, s) H-8 ; 6,07 (1H, ddd, J_{1'-2'E} = 17,1 Hz, J_{1'-2'Z} = 10,2 Hz, J_{1'-7β} = 8,8 Hz) H-1' ; 5,23 (1H, dt, J_{2'Z-1'} = 10,3 Hz, J_{2'Z-7β} = 1 Hz) H-2'Z ; 5,15 (1H, dt, J_{2'E-1'} = 17,1 Hz, J_{2'E-7β} = 1,2 Hz) H-2'E ; 5,13 (1H, d, J_{6α-7β} = 9,2 Hz) H-6α ; 4,1 (1H, t, J_{1'-7β} ~ J_{7β-6α} = 9,1 Hz) H-7β ; 4, 3,97, 3,94 et 3,93 (12H, 4s) OCH₃ ; 2,12 (3H, s) OCOCH₃. RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 198,6 (s, C-5) ; 169,8 (s, COO) ; 152,9 (s, C-2) ; 149,1, 148,8 et 148,7 (3s, C-3, C-9 et C-10) ; 134,8 (d, C-1') ; 133,1 et 130,6 (2s, C-11a et C-11b) ; 129,4 et 129,1 (2s, C-4a et C-7a) ; 118,0 (t, C-2') ; 113,8 (d, C-4) ; 111,8 et 111,7 (2d, C-1 et C-11) ; 110,4 (d, C-8) ; 80,9 (d, C-6) ; 56,3 (q, CH₃O) ; 47,6 (d, C-7) et 20,7 (q, CH₃CO).

6,7-Dihydro-5β-hydroxy-7α-vinyl-5H-dibenzofa,c]cycloheptène 23

Dans un ballon de 25 mL, muni d'une agitation magnétique, on introduit la vinylcétone **19** (70 mg ; 0,2 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL) puis on ajoute du méthanol anhydre (10 mL). Après avoir refroidi à 0°C, on ajoute par petites portions du NaBH₄ (30 mg ; 0,8 mmol). Après 1 h sous agitation, la CCM montre la disparition du produit de départ et la formation d'un composé plus polaire. On détruit l'excès de réducteur par quelques gouttes d'HCl 10% puis on évapore sous PR le méthanol. Le résidu est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Les phases organiques, lavées à la saumure, séchées et évaporées, abandonnent l'alcool **23** (67 mg ; 94%) sous forme d'un solide blanc, F = 150-153°C (Et₂O). SM. Calc. pour C₂₁H₂₄O₅ : 356,16236. Tr. 356,1613. m/z (int. rel.) : 356(100) M⁺, 338(9) (M-H₂O)⁺, 312(29) (C₁₉H₁₉O₄)⁺. IR (nujol) : 3502 (OH), 1603, 1504, 1205, 1118, 1096 et 919 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ : 7,25 (1H, s) H-4 ; 6,91 et 6,88 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 6,81 (1H, s) H-8 ; 6,13 (1H, ddd, J_{1'-2'E} = 17,1 Hz, J_{1'-2'Z} = 10,6 Hz, J_{1'-7β} = 6,3 Hz) H-1' ; 5,23 (1H, dt, J_{2'Z-1'} = 10,6 Hz, J_{AB} ~ J_{2'Z-7β} = 1,4 Hz) H-2'Z ; 5,17 (1H, dt, J_{2'E-1'} = 17,3 Hz, J_{AB} ~ J_{2'E-7β} = 1,5 Hz) H-2'E ; 4,55 (1H, dd J_{5α-6β} = 10,6 Hz ; J_{5α-6α} = 7,3 Hz) H-5α ; 3,98, 3,95, 3,93 et 3,92 (12H, 4s) OCH₃ ; 3,2 (1H, m) H-7β ; 2,55 (1H, dt, J_{AB} ~ J_{6α-7β} = 12,2 Hz, J_{6α-5α} = 7,3 Hz) H-6α ; 2,13 (1H, ddd, J_{AB} = 11,9 Hz, J_{6β-5α} = 10,7 Hz, J_{6β-7β} = 6,6 Hz) H-6β ; 1,84 (1H, s)-OH.

6,7-Dihydro-5 β ,6 β -dihydroxy-2,3,9,10-tétraméthoxy-7 α -vinyl-5H-dibenzofa,c]cycloheptène **24 et
6,7-Dihydro-5 α ,6 β -dihydroxy-2,3,9,10-tétraméthoxy-7 α -vinyl-5H-dibenzofa,c]cycloheptène **29****

En traitant à 0°C pendant 1 h l'acyloïne **21** (170 mg ; 0,46 mmol) en solution dans le THF par LiAlH₄, on obtient un solide que l'on chromatographie sur gel de silice (20 g, CH₂Cl₂/acétone 10%). De la fraction de tête, on isole un solide blanc (35 mg ; 20%) identifié au vinyldiol cis **24**. De la fraction suivante, on isole un solide blanc identifié comme étant le diol trans **29** (120 mg ; 70%).

Vinyl diol cis **24**, F = 187-189°C (MeOH). SM. Calc. pour C₂₁H₂₄O₆ : 372,15728. Tr. 372,1559. m/z (int. rel.) : 372 (66) M⁺, 354 (9) (M-H₂O)⁺, 325 (100) (C₂₀H₂₁O₄)⁺. IR (nujol) : 3506 et 3434 (OH) fine, 1606 et 1508 (C=C arom.), 1206, 1142, 1097, 1048, 999 et 923 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ : 7,18 (1H, s) H-4 ; 6,94 et 6,9 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 6,85 (1H, s) H-8 ; 6,2 (1H, ddd, J_{1'-2'E} = 17,5 Hz, J_{1'-2'Z} = 10,4 Hz, J_{1'-7 β} = 8,2 Hz) H-1' ; 5,4 (1H, d, J_{2'Z-1'} = 10,4 Hz) H-2'Z ; 5,28 (1H, dt, J_{2'E-1'} = 17,2 Hz, J_{AB} ~ J_{2'E-7 β} = 1,2 Hz) H-2'E ; 4,81 (1H, s) OH ; 4,48 (1H, d, J_{5 α -6 α} = 4,7 Hz) H-5 α ; 4,28 (1H, dd, J_{6 α -7 β} = 9,6 Hz, J_{6 α -5 α} = 4,7 Hz) H-6 α ; 3,98, 3,96, 3,93 et 3,925 (12H, 4s) OCH₃ ; 2,98 (1H, t, J_{7 β -6 α} ~ J_{7 β -1'} ~ 9 Hz) H-7 β ; 2,18 (1H, s) OH.

Vinyl diol trans **29**, F = 205-208°C. SM. Calc. pour C₂₁H₂₄O₆ : 372,15728. Tr. 372,1558. m/z (int. rel.) : 372 (100) M⁺, 354 (18) (M-H₂O)⁺, 325 (53) (C₂₀H₂₁O₄)⁺. IR (nujol) : 3458 (OH), 1603, 1510, 1205, 1158, 1125, 1045, 992 et 919 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ : 7,23 (1H, s) H-4 ; 6,9, 6,85, 6,8 (3H, 3s) H arom. ; 5,11 (1H, m) H-1' ; 4,73 (1H, d, J_{2'E-1'} = 16,7 Hz) H-2'E ; 4,64 (1H, d, J_{2'Z-1'} = 9,9 Hz) H-2'Z ; 4,4 (1H, d, J_{5 β -6 α} = 8,6 Hz) H-5 β ; 3,96 (3H, s), 3,94 (6H, s) et 3,93 (3H, s) OCH₃ ; 3,95 (1H, masqué) H-6 α ; 3,48 (1H, d, J_{7 β -1'} = 6,6 Hz) H-7 β .

Diacétates **25 et **30** des diols **24** et **29****

Un échantillon (~ 5 mg) de chacun de ces diacétates est préparé en acétylant (Ac₂O/pyr/DMAP) les diols vinyliques correspondants **24** et **29**, suivant un mode opératoire identique à celui décrit pour préparer l'acétate d'acyloïne **22**.

Diacétate 5 β ,6 β **25**, amorphe. SM. Calc. pour C₂₅H₂₈O₈ : 456,1784. Tr. 456,1779. IR (nujol) : 1743 (acét.), 1607 et 1508 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ : 6,98 (1H, s) H-4 ; 6,92 et 6,91 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 6,87 (1H, s) H-8 ; 6,09 (1H, ddd, J_{1'-2'E} = 17,4 Hz, J_{1'-2'Z} = 10,5 Hz, J_{1'-7} = 8 Hz) H-1' ; 5,78 (1H, dd, J_{6 α -7 β} = 9,9 Hz, J_{6 α -5 α} = 4,4 Hz) H-6 α ; 5,67 (1H, d, J_{5 α -6 α} = 4,1 Hz) H-5 α ; 5,22 (1H, d, J_{2'Z-1'} = 10,6 Hz) H-2'Z ; 5,15 (1H, dt, J_{2'E-1'} = 17,2 Hz, J_{2'E-7} = 1,3 Hz) H-2'E ; 3,97, 3,96, 3,93, 3,92 (12H, 4s) OCH₃ ; 3,21 (1H, dd, J_{7 β -6 α} = 9,6 Hz, J_{7 β -1'} = 8,2 Hz) H-7 β ; 2,1 et 2,08 (6H, 2s) OAc.

Diacétate 5 α ,6 β **30**, F = 171-173°C (MeOH). SM. Calc. pour C₂₅H₂₈O₈ : 456,1784. Tr. 456,1779. IR (CH₂Cl₂) : 1741 (acét.), 1607 et 1509 (C=C arom.) cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ : 6,97 (1H, s) H arom. ; 6,91 (1H, s) H-4 ; 6,84 (1H, s) H arom. ; 6,69 (1H, s) H-8 ; 5,77 (1H, d, J_{5 β -6 α} ~ 8,9 Hz) H-5 β ; 5,37 (1H, ~ d, J_{6 α -5 β} ~ 8 Hz) H-6 α ; 5,12 (1H, m) H-1' ; 4,78 (1H, ~ d, J_{1'-2'E} = 17,1 Hz) H-2'E ; 4,7 (1H, ~ d, J_{1'-2'Z} = 9,3 Hz) H-2'Z ; 3,94 (12H, s) OCH₃ ; 3,43 (1H, ~ d) H-7 β ; 2,15 et 2,11 (6H, 2s) OAc.

6,7-Dihydro-5 β ,6 β -isopropylidènedioxy-2,3,9,10-tétraméthoxy-7 α -vinyl-5H-dibenzofa,c]cycloheptène **28**

Ce composé est préparé selon la littérature.¹⁵ On agite pendant 1 h à TA le vinyldiol **24** (80 mg ; 0,21 mmol) en solution dans un mélange de CH₂Cl₂ (1 mL), de 2,2-diméthoxypropane (2 mL) et d'amberlyste 15 (~ 5 mg). La résine est filtrée, les solvants sont évaporés sous PR et le solide obtenu est purifié par filtration sur silice (toluène/AcOEt). On obtient ainsi l'acétonide **28** sous forme d'un solide blanc (52 mg ; 58%), F = 174-176,5°C. SM. Calc. pour C₂₄H₂₈O₆ : 412,18857. Tr. 412,1874. IR (CH₂Cl₂) : 3057 (CH vinyl), 1607 et 1507 (C=C arom.), 1381, 1369, 1207 et 1075 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ : 7,32 (1H, s) H-4 ; 6,92 (1H, s) H arom. ; 6,89 (2H, s) H arom. ;

6,2 (1H, ddd, $J_{1'-7\beta} = 7$ Hz, $J_{1'-2'Z} = 10,5$ Hz, $J_{1'-2'E} = 17,5$ Hz) H-1' ; 5,42 (1H, d, $J_{2'Z-1'} = 10,5$ Hz) H-2'Z ; 5,34 (1H, d, $J_{2'E-1'} = 17,5$ Hz) H-2'E ; 4,79 (1H, d, $J_{5\alpha-6\alpha} = 6,3$ Hz) H-5 α ; 4,62 (1H, dd, $J_{6\alpha-5\alpha} = 6,3$ Hz, $J_{6\alpha-7\beta} = 10,6$ Hz) H-6 α ; 3,98 (3H, s), 3,97 (3H, s) et 3,95 (6H, s) OCH₃ ; 3,38 (1H, dd, $J_{7\beta-1'} = 7,1$ Hz ; $J_{7\beta-6\alpha} = 10,5$ Hz) H-7 β ; 1,75 et 1,5 (6H, 2s) CH₃.

6,7-Dihydro-5 α ,6 β -isopropylidènedioxy-2,3,9,10-tétraméthoxy-7 α -vinyl-5H-dibenzofa,c]cycloheptène 31

Un échantillon (2 mg) de l'acétonide **31**, F = 143-145°C (CH₂Cl₂/Et₂O) a été préparé à partir du vinyldiol trans **29** en utilisant le mode opératoire précédent. SM. Calc. pour C₂₄H₂₈O₆ : 412,18857. Tr. 412,1874. IR (CH₂Cl₂) : 1608 et 1508 (C=C arom.), 1374 (CH₃), 1096, 1029 (C-O-C) et 912 (CH vinylic) cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ : 7,13, 7,03, 6,86 et 6,73 (4H, 4s) H arom. ; 5,73 (1H, ddd, $J_{1'-7\beta} = 7,8$ Hz, $J_{1'-2'Z} = 10$ Hz, $J_{1'-2'E} = 17$ Hz) H-1' ; 4,92 (2H, m) H-2'Z et H-2'E ; 4,69 (1H, d, $J_{5\beta-6\alpha} = 9,2$ Hz) H-5 β ; 3,97, 3,96, 3,93 et 3,92 (12H, 4s) OCH₃ ; 3,84 (1H, dd, $J_{7\beta-6\alpha} = 5,4$ Hz, $J_{7\beta-1'} = 7,6$ Hz) H-7 β ; 3,76 (1H, dd, $J_{6\alpha-7\beta} = 5,2$ Hz, $J_{6\alpha-5\beta} = 9,2$ Hz) H-6 α ; 1,56 et 1,54 (6H, 2s) CH₃.

5 β -Acétoxy-6,7-dihydro-6 β -hydroxy-2,3,9,10-tétraméthoxy-7 α -vinyl-5H-dibenzofa,c]cycloheptène 26 et 6 β -acétoxy-6,7-dihydro-5 β -hydroxy-2,3,9,10-tétraméthoxy-7 α -vinyl-5H-dibenzofa,c]cycloheptène 27

Dans un ballon de 25 mL, l'acétate d'acyloïne **22** (21 mg ; 0,05 mmol) est dissous dans le minimum de CH₂Cl₂ auquel on additionne du méthanol anhydre (10 mL). A la solution refroidie à 0°C, on ajoute du NaBH₄ (4 mg ; 0,1 mmol) par petites portions. L'agitation est poursuivie pendant 1 h à 0°C puis le mélange réactionnel est hydrolysé avec HCl 10%. Après évaporation des solvants et extraction du résidu au CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), la phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée. La CCM du solide blanc obtenu (20 mg) montre la présence de deux composés très proches que l'on sépare en partie par chromatographie préparative (CH₂Cl₂/acétone 2%). Le composé le moins polaire, obtenu à l'état amorphe (~ 5 mg), a été identifié comme étant l'acétate alcool *cis* **26**, et le plus polaire, obtenu également à l'état amorphe (~ 5 mg), comme étant l'acétate alcool *cis* **27** régioisomère du précédent.

Acétate alcool 26. SM. Calc. pour C₂₃H₂₆O₇ : 414,16784. Tr. 414,1680. IR (CH₂Cl₂) : 3430 (OH), 3057 (CH vinyl) et 1737 (acét.) cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ : 6,99 (1H, s) H-4 ; 6,96 et 6,93 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 6,85 (1H, s) H-8 ; 6,16 (1H, ddd, $J_{1'-2'E} = 17,3$ Hz, $J_{1'-2'Z} = 10,3$ Hz, $J_{1'-7\beta} = 8,1$ Hz) H-1' ; 5,57 (1H, d, $J_{5\alpha-6\alpha} = 4,1$ Hz) H-5 α ; 5,39 (1H, ~ d, $J_{2'Z-1'} = 10,3$ Hz) H-2'Z ; 5,28 (1H, ~ d, $J_{2'E-1'} = 17,3$ Hz, $J_{AB} = 1,2$ Hz) H-2'E ; 4,43 (1H, dd, $J_{6\alpha-7\beta} = 9,3$ Hz, $J_{6\alpha-5\alpha} = 4,1$ Hz) H-6 α ; 3,96, 3,95, 3,94 et 3,93 (12H, 4s) OCH₃ ; 3,0 (1H, ~ t, $J_{7\beta-6\alpha} \sim J_{7\beta-1'} \sim 8,5$ Hz) H-7 β ; 2,22 (3H, s) OAc ; 1,68 (1H, s) OH.

Acétate alcool 27. SM. Calc. pour C₂₃H₂₆O₇ : 414,16784. Tr. 414,1680. IR (nujol) : 3494 (OH), 1738 (Ac), 1607, 1507, 1207, 1144, 1044 et 894 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ : 7,17 (1H, s) H-4 ; 6,95 et 6,9 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 6,87 (1H, s) H-8 ; 6,09 (1H, ddd, $J_{1'-2'E} = 17,2$ Hz, $J_{1'-2'Z} = 10,4$ Hz, $J_{1'-7\beta} = 8$ Hz) H-1' ; 5,68 (1H, dd, $J_{6\alpha-7\beta} = 10$ Hz, $J_{6\alpha-5\alpha} = 4,5$ Hz) H-6 α ; 5,27 (1H, d, $J_{2'Z-1'} = 10,4$ Hz) H-2'Z ; 5,15 (1H, dt, $J_{2'E-1'} = 17,2$ Hz, $J_{AB} = 1,2$ Hz, $J_{2'E-7\beta} \sim 1$ Hz) H-2'E ; 4,68 (1H, d, $J_{5\alpha-6\alpha} \sim 4$ Hz) H-5 α ; 3,99, 3,97, 3,93 et 3,92 (12H, 4s) OCH₃ ; 3,22 (1H, dd, $J_{7\beta-6\alpha} = 9,7$ Hz, $J_{7\beta-1'} = 8,4$ Hz) H-7 β ; 2,3 (1H, s) OH ; 2,12 (3H, s) OAc.

Préparation de l'acétate alcool *cis* 27 par réduction de l'acétate d'acyloïne 22 au moyen de NaBH₄/CeCl₃·7H₂O

A une solution de l'acétate d'acyloïne **22** (200 mg ; 0,48 mmol) dans un mélange de CH₂Cl₂ (2 mL) et de MeOH (15 mL), on ajoute CeCl₃·7H₂O (750 mg ; 2 mmol). On refroidit à 0°C puis on additionne en plusieurs portions NaBH₄ (54 mg ; 2 mmol). Au bout d'une heure d'agitation, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl puis extrait au CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO₄) et évaporées. On obtient ainsi l'acétate alcool **27** sous

forme d'un solide jaune pâle (180 mg ; 90%). Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation dans un mélange CH_2Cl_2 /éther, $F = 185-187,5^\circ\text{C}$ (prismes). Anal. Calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_7$: C, 66,66 ; H, 6,28. Tr. : C, 66,58 ; H, 6,27.

Préparation du vinylidol cis 24 à partir de l'acétate alcool 27

Dans un ballon de 25 mL muni d'une agitation magnétique et d'une entrée d'azote, on dissout l'acétate alcool brut 27 (180 mg ; 0,43 mmol) dans du THF anhydre (10 mL). On refroidit à 0°C puis on additionne LiAlH_4 en solution 1M dans l'éther (0,6 mL). On agite à TA pendant 1 h puis on détruit l'excès d'hydrure. Après avoir dilué le milieu au CH_2Cl_2 (20 mL), la phase organique est lavée à la saumure, séchée (MgSO_4) et évaporée. On obtient ainsi le diol 24 (160 mg ; ~ 100%), $F = 188-191^\circ\text{C}$, dont les spectres IR et RMN sont identiques à ceux déjà décrits précédemment.

6,7-Dihydro-5 β ,6 β -dihydroxy-7 α -(1,2-époxyéthyl)-2,3,9,10-tétraméthoxy-5H-dibenzofa,c]cycloheptène 32

Dans un ballon de 10 mL on dissout l'acétate alcool 27 (105 mg ; 0,25 mmol) dans du THF aqueux à 20% (15 mL), puis on ajoute la *N*-bromosuccinimide (75 mg ; 0,42 mmol). Après 2 h 30 min d'agitation à TA et à l'abri de la lumière, la CCM (CH_2Cl_2 /acétone 8/2), qui présente plusieurs taches dont l'une est majoritaire ($R_f \sim 0,5$), montre la disparition du produit de départ. On ajoute alors de la soude 0,2 N (5 mL) et on porte à reflux pendant 20 h. La CCM (CH_2Cl_2 /acétone 1/1) montre l'apparition de deux taches ($R_f \sim 0,6$ et 0,2) dont la première est majoritaire. Après neutralisation du mélange par HCl 10%, on dilue à la saumure et on extrait plusieurs fois au CH_2Cl_2 . Les extraits rassemblés, lavés plusieurs fois à l'eau, sont séchés (MgSO_4) et évaporés sous PR. Le résidu solide est chromatographié sur gel de silice (4 g, CH_2Cl_2 /acétone 10%). De la fraction $R_f \sim 0,6$, on isole l'époxydiol 32 sous forme d'un solide blanc (24 mg ; 25%), $F = 212,5-215^\circ\text{C}$. SM. Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7$: 388,1522. Tr. 388,1520. m/z (int. rel.) : 388 (100) M, 226 (13), 313 (20), 299 (30). IR (CH_2Cl_2) : 3485 (OH large) cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ : 7,15 (1H, s) H-4 ; 7,07 (1H, s) H-8 ; 6,91 (2H, s) H-1 et H-11 ; 4,42 (1H, d, $J_{5\alpha-6\alpha} = 3,9$ Hz) H-5 α ; 4,36 (1H, dd, $J_{6\alpha-5\alpha} = 4,2$ Hz, $J_{6\alpha-7\beta} = 9,2$ Hz) H-6 α ; 3,97, 3,96, 3,95 et 3,94 (12H, 4s) OCH_3 ; 3,49 (1H, s large) H-1' ; 2,89 (1H, s large, $J_{AB} = 4,5$ Hz) H-2'A ; 2,72 (1H, s large) H-2'B ; 2,24 (1H, dd, $J_{7\beta-1'} = 6,3$ Hz, $J_{7\beta-6\alpha} = 9,2$ Hz) H-7 β .

5 β ,6 β -Diacétoxy-6,7-dihydro-7 α -(1,2-époxyéthyl)-2,3,9,10-tétraméthoxy-5H-dibenzofa,c]cycloheptène 33

L'époxydiol 32 (7 mg ; 15 mmol) est dissous dans un mélange de pyridine (4 mL) et d'anhydride acétique (2 mL), auquel on a ajouté un cristal de DMAP. Après une nuit d'agitation à TA, les solvants sont évaporés sous PR. Le résidu solide est purifié par filtration sur gel de silice, ce qui fournit le diacétate 33 (5 mg ; 58%), $F = 155-157^\circ\text{C}$. SM. Calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9$: 472,1733. Tr. 472,1731. m/z (int. rel.) : 352(28), 298(26), 43(100). IR (CH_2Cl_2) : 1742 (Ac), 1608 et 1504 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ : 7,03 (1H, s large) H-8 ; 6,96 (1H, s) H-4 ; 6,92 et 6,91 (2H, 2s) H-1 et H-11 ; 5,87 (1H, dd, $J_{6\alpha-5\alpha} = 4,3$ Hz, $J_{6\alpha-7\beta} = 9,5$ Hz) H-6 α ; 5,68 (1H, s large) H-5 α ; 3,96, 3,955, 3,95 et 3,94 (12H, 4s) OCH_3 ; 3,39 (1H, s large) H-1' ; 2,79 (1H, s large) H-2'A ; 2,35 (1H, dd, $J_{7\beta-1'} = 7,2$ Hz, $J_{7\beta-6\alpha} = 9,5$ Hz) H-7 β ; 2,31 (1H, s large) H-2'B ; 2,16 (3H, s) OAc ; 2,11 (3H, s large) OAc .

(±)-O-Tétraméthyl-5,8-bis-épimétaséquirine-B 3

Dans un ballon de 25 mL, on dissout l'acétate alcool 27 (41 mg ; 0,1 mmol) dans du THF aqueux à 20% (10 mL). On additionne la *N*-bromosuccinimide (36 mg ; 0,2 mmol) puis on agite magnétiquement la solution obtenue à TA pendant 6 h. Au mélange de bromhydrines 34 ainsi formées, on ajoute de la soude 0,2 N (2 mL) et on porte à reflux pendant 20 h. La CCM (CH_2Cl_2 /acétone 1/1) montre l'apparition de trois taches très polaires ($R_f = 0,6, 0,45$ et 0,2) dont les deux premières sont majoritaires et d'égale intensité. Le mélange réactionnel est alors neutralisé par

addition d'HCl 10%, dilué à la saumure (10 mL) et extrait plusieurs fois au CH₂Cl₂ (5 x 20 mL). Les extraits sont rassemblés, lavés à l'eau (10 mL), séchés (MgSO₄) et évaporés sous PR. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (3 g) en utilisant un mélange CH₂Cl₂/acétone 8% comme premier éluant. Des fractions de R_f = 0,6 et 0,4 on isole successivement l'époxydiol **32** (5 mg ; 13%), F = 212-214,5°C, puis un solide jaune identifié au tétrahydrofuranol **3** (4 mg ; 10%). Par recristallisation de cette fraction dans le méthanol (0,5 mL), on obtient des cristaux blancs (~ 0,5 mg), F = 255-258°C. SM. Calc. pour C₂₁H₂₄O₇ : 388,1522. Tr. 388,1534. m/z (int. rel.) : 388(100) M⁺, 370(10) (M-H₂O)⁺, 352(6) (M-2H₂O)⁺, 329(10), 326(16), 311(22), 299(44), 284(16). IR (CH₂Cl₂) : 3440 (OH) cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ : 7,69 (1H, s) H-9 ; 7,33 (1H, s) H-4 ; 6,96 et 6,85 (2H, 2s) H-12 et H-1 ; 4,79 (1H, ~ t, J = 3,5 Hz) H-8β ; 4,71 (1H, dd, J_{5α-5α} = 6,5 Hz, J_{5α-8αβ} = 11 Hz) H-5α ; 4,68 (1H, d, J_{5α-5α} = 6,4 Hz) H-5α ; 4,22 (1H, dd, J_{7β-8β} = 3,7 Hz, J_{7β-7α} = 10,2 Hz) H-7β ; 3,99, 3,94S, 3,94 et 3,93 (12H, 4s) OCH₃ ; 3,88 (1H, d, J_{7α-8β} ~ 0 Hz, J_{7α-7β} = 10,2 Hz) H-7α ; 2,5 (1H, dd, J_{8αβ-8β} = 3,4 Hz, J_{8αβ-5α} = 11 Hz) H-8αβ.

(±)-O-Diacétyl tétraméthyl-5,8-bis-épimétaséquirine-B 35

Le mode opératoire est le même que celui précédemment utilisé pour acétyler l'époxydiol **32**. Le diol **3** (environ 1 mg) est dissous dans un mélange de pyridine (1 ml) et d'anhydride acétique (0,5 mL) auquel on additionne un cristal de DMAP. La solution est agitée une nuit à TA puis les solvants sont évaporés sous PR. Le résidu est filtré sur gel de silice, ce qui fournit le diacétate **35** (environ 1 mg). Ce composé obtenu à l'état amorphe a été caractérisé par RMN ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ : 7,19 (1H, s) H-9 ; 7,09 (1H, s) H-4 ; 6,99 (1H, s) H-12 ; 6,88 (1H, s) H-1 ; 5,74 (1H, d, J_{5α-5α} = 5,7 Hz) H-5α ; 5,51 (1H, ~ t, J = 3,9 Hz) H-8β ; 4,76 (1H, dd, J_{5α-5α} = 5,8 Hz, J_{5α-8αβ} = 11,5 Hz) H-5α ; 4,33 (1H, dd, J_{7β-8β} = 4,3 Hz, J_{7β-7α} = 11,1 Hz) H-7β ; 3,96, 3,95, 3,93 et 3,91 (12H, 4s) OCH₃ ; 2,65 (1H, dd, J_{8αβ-8β} = 3,7 Hz, J_{8αβ-5α} = 11,6 Hz) H-8αβ ; 2,28 et 2,23 (6H, 2s) OCOCH₃.

References

- Enoki, A. ; Takahama, S. ; Kitao, K. *Mokuzai Gakkaishi*, **1977**, *23*, 587-93 ; *Chem. Abstr.*, **1978**, *88*, 71429.
- Brown, E. ; Robin, J.P. ; Dhal, R. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2569-79.
- Battersby, A.R. ; McDonald, E. ; Stachulski, A.V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 3053-63.
- a) Ziegler, F.E. ; Chliwner, I. ; Fowler, K.W. ; Kanfer, S.J. ; Kuo, S.J. ; Sinha, N.D. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 790-8. ; b) Ziegler, F.E. ; Fowler, K.W. ; Rodgers, W.B. ; Wester, R.T. *Organic Syntheses*, **1987**, *65*, 108-118.
- Mackay, M.F. ; Lacey, E. ; Burden, P. *Acta Cryst.*, **1989**, *45*, 795.
- Jaime, C. ; Font, J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2637.
- a) Vedejs, E. ; Engler, D.A. ; Telschow, J.E. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 188-96 ; b) Vedejs, E. ; Larsen, S. *Organic Syntheses*, **1985**, *64*, 127-37.
- Luche, J.L. ; Gemal, A.L. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5848-9.
- a) Sharpless, K.B. ; Michaelson, R.C. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6136-7 ; b) Sharpless, K.B. ; Verhoeven, T.R. *Aldrichimica Acta*, **1979**, *12*, 63-74.
- Koreeda, M. ; Jung, K.Y. ; Hirota, M. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7413-4.
- Charlton, J.L. ; Alauddin, M.M. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3490-3.
- Eisenbraun, E.J. *Organic Syntheses*, **1965**, *45*, 28-32.
- Piatak, D.M. ; Flynn, G. ; Yim K. ; Roosenberg, J. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1068-70.
- Adjangba, S. ; Billet, D. ; Mentzer, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 132-7.
- Ramaswamy, S. ; Oehlschlager, A.C. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1145-56.