

ETUDES DE LIGNANES

7 - SYNTHÈSES TOTALES DES (±)- α ET - β -CONIDENDRINES [†]
ET DES METHYL (±)- α ET - β -CONIDENDRALS

Robert DHAL, Yahia NABI et Eric BROWN

Laboratoire de Synthèse Totale de Produits Naturels, U.A. 482,
Faculté des Sciences, Route de Laval, B.P. 535, F-72017 LE MANS

(Received in France 22 November 1985)

Abstract - Michael addition of the carbanion of the dithian **8** on butenolide, followed by alkylation with the benzylic bromide **11** and regeneration of the ketonic carbonyl group, gave the α, β -disubstitued lactone **13**. Reduction of the ketonic carbonyl of the latter using NaBH₄, followed by treatment with CF₃CO₂H and catalytic hydrogenolysis afforded (±)- α -conidendrin **1**. DIBAL reduction of O-dibenzyl (±)- α -conidendrin **15** and subsequent methylation of the intermediate lactol and catalytic hydrogenolysis, gave methyl 1-epi-(±)- α -conidendral **3a**. This compound is an epimer of methyl α -conidendral described by Cambie as having also the structure **3a**. Sodium methoxide treatment of **15** followed by catalytic hydrogenolysis yielded (±)- β -conidendrin **2**. Sodium methoxide treatment of **15** followed by DIBAL reduction, subsequent methylation of the intermediate lactol and catalytic hydrogenolysis afforded methyl (±)- β -conidendral **4**, whose diacetate was identical with the compound of natural origin.

L' α -conidendrine **1** a été isolée pour la première fois de l'épicea par LINDSEY et TOLLENS en 1892 ¹ et sa structure définitive a été établie par SCHRECKER en 1955. ² Pendant longtemps, l' α -conidendrine **1** et la β -conidendrine **2** ont été les seuls lignanes aryltétralines lactoniques connus, dans lesquels le carbonyle est en position 1 et non pas dans la position 3 commune à tous les autres lignanes de cette série (podophyllotoxine et peltatines, par ex.)(Fig. 1).

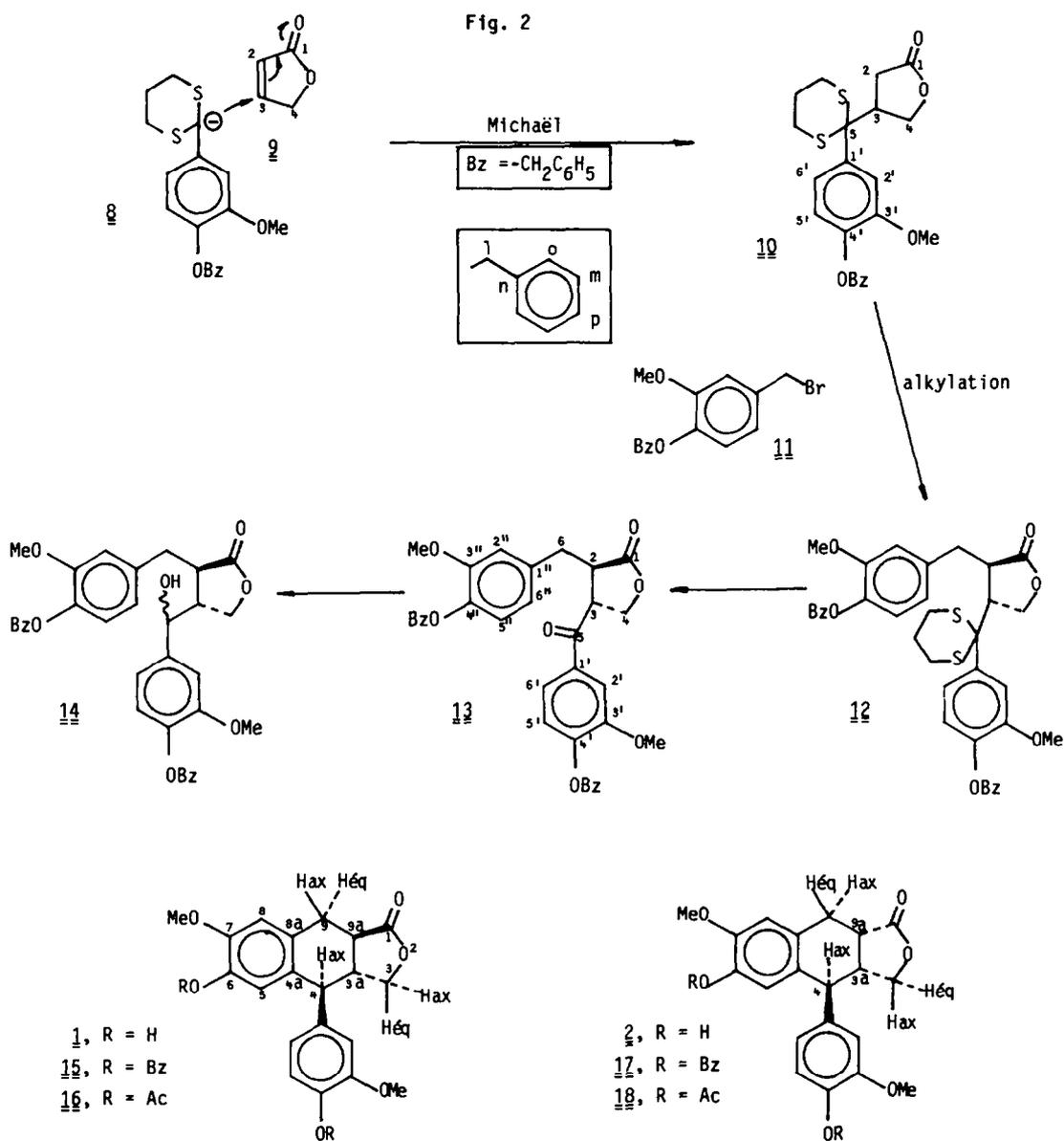
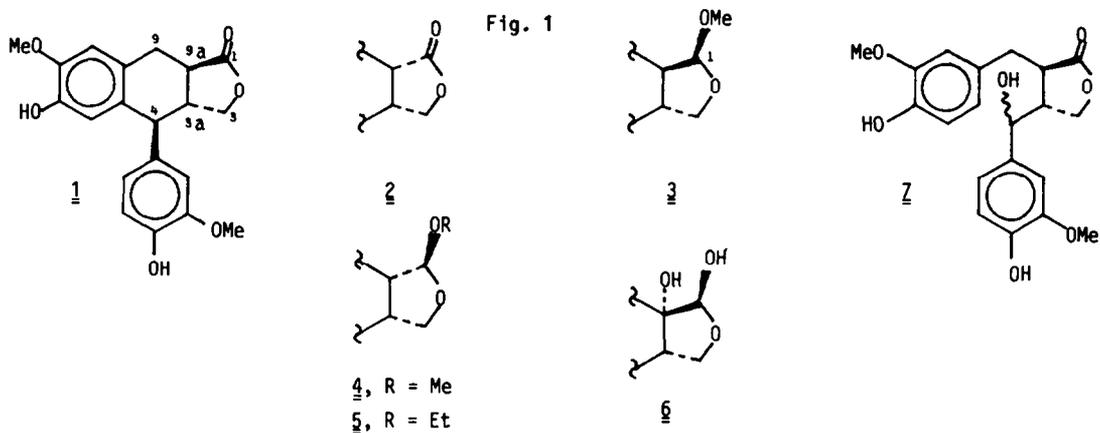
Ces dernières années, quelques produits naturels apparentés aux conidendrines ont été isolés par CAMBIE de *Dacrydium intermedium* Kirk, une podocarpacee originaire de Nouvelle Zélande. ³ Il s'agit notamment du méthyl- α -conidendral **3**, du méthyl- β -conidendral **4** et de l'éthyl- β -conidendral **5**, premiers tétrahydronaphtofurannes acétals d'origine naturelle, pour lesquels les auteurs proposent les structures représentées Fig. 1. La même année, un lignane apparenté, hydroxylé en position 9a, l'africanal **6**, est isolé par ROUX de l'*Olea africana* Mill, une olive sauvage d'origine sud-africaine. ⁴ Si l'on excepte la seule préparation existante de l' α -conidendrine **1**, effectuée en une seule étape par cyclisation acidocatalysée de l'hydroxymatairésinol **7** d'origine naturelle, ⁵ ces lignanes n'ont fait l'objet d'aucune synthèse totale avant nous.

SYNTHÈSES TOTALES DES (±)- α - ET β -CONIDENDRINES

La synthèse de l' α -conidendrine **1** a été effectuée selon le schéma représenté Fig. 2.

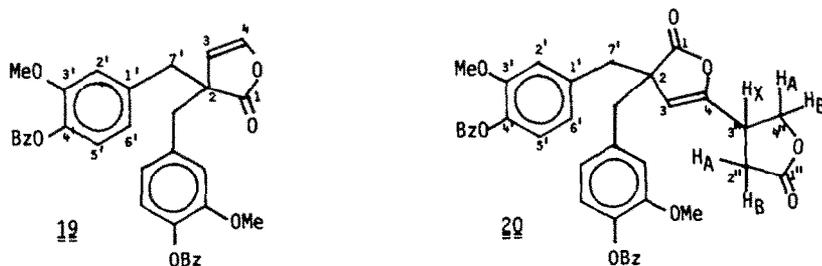
Le dithioacétal **8** est préparé selon la littérature ^{6,7} par benzylation ⁸ de la vanilline

[†] Note préliminaire : Y. NABI, R. DHAL et E. BROWN, *Chemistry Letters*, 1543 (1983).
Mémoire précédent : M. LORIOT, J.P. ROBIN et E. BROWN, *Tetrahedron*, **40**, 2529 (1984).



commerciale, suivie de l'action du propanedithiol en présence de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$. Quant au buténolide 9, il est préférable de le préparer juste avant utilisation à cause de son instabilité, et on l'obtient à l'état pur (Rdt global = 72%) selon la méthode de TAKANO.⁹

Dans un premier temps, nous avons essayé de préparer le dibenzylbutanolide 12 en une seule étape selon la méthode développée par ZIEGLER et SCHWARTZ pour accéder aux squelettes des lignanes bisbenzocyclooctadiénolactoniques.¹⁰ Dans notre cas, les conditions décrites, même après adaptation n'ont pas permis d'obtenir le composé 12 escompté. En effet, après avoir traité le dithioacétal 8, dans le THF à -78°C , par un équivalent de $n\text{-BuLi}$ suivi d'un équivalent de buténolide 9, et enfin addition à -78°C du bromure benzylique 11^{11,12} en présence d'HMPT, nous n'avons pu obtenir qu'un mélange complexe. Nous avons pu toutefois isoler par chromatographie deux produits cristallisés mineurs. Le composé le moins polaire présente en RMN deux protons éthyléniques distincts à δ 6,45 ppm et δ 5,50 ppm, ainsi que deux groupements $\text{O-benzylvanillyles}$, d'environnements identiques, liés à un carbone quaternaire. La SM indique une masse moléculaire de 536 correspondant à la formule brute $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_6$. Nous proposons la structure 19 pour ce composé dont la formation s'interprète par une réaction incomplète du thioacétal 8 avec le $n\text{-BuLi}$. Dans ces conditions, en présence de la base en excès et après migration de la double liaison, le buténolide 9 subit une double alkylation en position 2 par le bromure benzylique 11.



Le composé le plus polaire présente en IR deux fonctions lactoniques non conjuguées distinctes à 1790 et 1780 cm^{-1} . En RMN du ^1H , on note la présence de deux groupements $\text{O-benzylvanillyles}$ liés à un carbone quaternaire, et un proton éthylénique masqué, déplacé vers les hauts champs (δ 5,2 ppm) et mis en évidence par effet de solvant (C_6D_6). Le spectre de RMN 350 MHz présente un double système ABX, relatif à un butanolide substitué en position 3, avec le proton H-X en commun (mis en évidence par double irradiation à δ 3,03 ppm). Enfin, la SM indique une masse moléculaire de 620 correspondant à la formule brute $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{O}_8$. Nous proposons donc pour ce composé la structure 20 résultant de la formation initiale du carbanion délocalisé du buténolide 9 qui réagit alors au niveau de son C-4 avec une autre molécule de buténolide agissant comme accepteur de MICHAEL, ceci étant suivi d'une double alkylation en position 2 après migration de la double liaison.

Nous avons alors envisagé de préparer la lactone disubstituée 12 en deux étapes (Fig. 2). Les conditions décrites par SCHWARTZ pour effectuer une réaction de MICHAEL de ce type¹⁰ n'ont pas permis l'obtention de la lactone 10 escomptée, le dithioacétal 8 étant en fait très peu soluble dans le THF à -80°C . Par contre, en opérant à dilution dix fois plus grande, le dithioacétal 8 traité par le $n\text{-BuLi}$ dans le THF à -80°C , suivi de l'addition du buténolide 9, conduit au composé cristallisé 10 d'addition de MICHAEL, avec un rendement de 91%. Ensuite, la lactone 10 est traitée par le diisopropylamide de lithium, puis par le bromure benzylique 11 dans le mélange HMPT/THF à -80°C , ce qui fournit la lactone trans-disubstituée 12 cristallisée, avec un rendement de 92%.

La transformation du groupement dithioacétal de 12 en fonction carbonyle est réalisée au moyen de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}/\text{HgO}$ dans le THF humide.¹³ L' $\text{O-dibenzylcétomatairésinol}$ 13 est ainsi obtenu avec un rendement de 91%. Après réduction par NaBH_4 , la cétone 13 fournit un mélange amorphe des deux alcools épimères 14 (Rdt = 76%) que l'on soumet directement à l'action de CF_3COOH . L' $\text{O-dibenzyl-(}\pm\text{)-}\alpha\text{-condendrine}$ 15 cristalline (Rdt = 95%) est ainsi obtenue avec un rendement global de 50%, calculé à partir de la vanilline commerciale. L'attribution complète des signaux du spectre de RMN ^1H 400 MHz a été effectuée au moyen de la double irradiation, mettant ainsi en évidence un couplage benzylique

$J_{4-5} \sim 0,75$ Hz (Tab. 1 et 2). D'autre part, l'observation des couplages $J_{3a-9a} = 13,5$ Hz et $J_{3a-4} = 10$ Hz, dont la valeur élevée est caractéristique d'un couplage trans-diaxial, permet d'affirmer que la configuration relative du composé 15 de synthèse est identique à celle de l' α -conidendrine 1 naturelle (configuration trans-anti). De plus, en ce qui concerne la partie aliphatique de 15, son spectre de RMN ^{13}C est en accord avec le spectre correspondant du diacétate 16 d' α -conidendrine d'origine naturelle décrit dans la littérature.³ (Tab. 3).

L'hydrogénéolyse des deux groupements éthers benzyliques de 15 fournit la (\pm)- α -conidendrine 1 cristallisée, avec un rendement de 66%. La (\pm)- α -conidendrine 1 de synthèse (Rdt global = 33%) n'a pu être comparée à un échantillon authentique de (-)- α -conidendrine naturelle, mais les données spectrales, en particulier le SM qui présente les mêmes pics et les mêmes intensités relatives que le SM du produit naturel, sont en plein accord avec la littérature.^{14,15} Pour réaliser un spectre de RMN exploitable, la (\pm)- α -conidendrine 1 étant insoluble dans les solvants usuels, un petit échantillon a été soumis à l'acétylation. Le spectre du diacétate 16 ainsi obtenu est en accord avec les données publiées dans la littérature pour le diacétate correspondant d'origine naturelle.³

L'O-dibenzyl-(\pm)- α -conidendrine 15, par isomérisation en milieu basique,¹⁶ conduit à l'O-dibenzyl-(\pm)- β -conidendrine 17, cristallisée avec un rendement de 86%. L'examen du spectre de RMN 1H 350 MHz montre un couplage $J_{3a-9a} \sim 9$ Hz en accord avec une lactone de configuration cis, et la valeur élevée du couplage $J_{3-4} = 9,8$ Hz confirme que la configuration relative du composé 17 de synthèse est identique à celle de la β -conidendrine 2 naturelle. (Tab. 1 et 2). De plus, le spectre de RMN ^{13}C de la partie aliphatique de l'O-dibenzyl- β -conidendrine 17 est en accord avec les données relatives au diacétate 18 de β -conidendrine naturelle.³ (Tab. 3). Enfin, par hydrogénéolyse des groupements éthers benzyliques du composé 17, on obtient la (\pm)- β -conidendrine 2 à l'état amorphe, avec un rendement de 78%, et que l'on a caractérisée par ses données spectrales.

Synthèse du méthyl-épi-1-(\pm)- α -conidendral 3a

Par réduction de l'O-dibenzyl- α -conidendrine 15, effectuée au moyen d'un excès d'hydrure de diisobutylaluminium,¹⁷ on obtient le lactol cristallisé 21, homogène en CCM, avec un rendement de 92% (Fig. 3), et dont la stéréochimie sera établie plus loin.

Après traitement du lactol 21 par CF_3COOH dans le $MeOH$,¹⁸ on obtient l'acétal 22 cristallisé avec un rendement de 84%. La comparaison des spectres de RMN 1H 350 MHz des composés 21 et 22 a montré que la méthylation s'est effectuée sans modification de la configuration au niveau du C-1. L'attribution complète des signaux relatifs à l'acétal dibenzylé 22 a été effectuée au moyen de la double irradiation (Tab. 1 et 2). Le proton H-1 se présente à δ 4,98 ppm, sous la forme d'un doublet dont le faible couplage ($J_{1-9a} = 4,5$ Hz) confirme la stéréochimie pseudo-équatoriale. L'observation de valeurs élevées pour les constantes $J_{3a-9a} \sim 12,5$ Hz et $J_{3a-4} = 12$ Hz nous permet d'affirmer le caractère trans de la jonction tétrahydrofurannique, et la parenté structurale avec l'O-dibenzyl- α -conidendrine 15 de départ.

La comparaison des spectres de RMN 1H 350 MHz, effectués sur l'éther dibenzylé 22 de synthèse et sur un échantillon authentique du diacétate 23 d'origine naturelle, a montré que la coïncidence apparente des constantes de couplages n'est pas confirmée pour les déplacements chimiques qui présentent des différences fines, en particulier une inversion des signaux relatifs aux protons benzyliques H-9(ax) et H-9(éq) (Tab. 1 et 2). Cette différence de stéréochimie apparaît aussi nettement en RMN ^{13}C (Tab. 3). Les arguments avancés par CAMBIE pour établir la stéréochimie du diacétate 23 d'origine naturelle ont été les suivants.³

- Les couplages observés en RMN 1H sont très proches de ceux présentés par le diacétate 16 d' α -conidendrine, remarque tout aussi valable pour notre dérivé 22 de synthèse ;

- Par coupure et oxydation de l'acétal 22 selon la méthode de GRIECO¹⁹ ($BF_3 \cdot Et_2O$ /acide méta-chloroperbenzoïque), on obtient le diacétate 16, ce qui prouverait le caractère trans de la jonction tétrahydrofurannique, si on admet que celle-ci se conserve au cours de la transformation.

Dans notre cas, l'observation d'une constante de couplage élevée ($J_{3a-9a} \sim 12,5$ Hz) confirme le caractère trans du dérivé 22 de synthèse, par contre la constante relative au composé 23 d'origine naturelle n'a pu être relevée à cause du recouvrement important des signaux correspondants (H-3a et H-9a, δ 2,1-2,3 ppm). Dans ces conditions nous admettons que 22 et 23 sont des

Tableau 1 - Spectres de RMN ¹H à 350 MHz (CDCl₃) : déplacements chimiques δ(ppm)

Proton (multiplicité)		15 (400 MHz)	21	22	23 (nat.)	17	25	26 (nat.)
1	s	-	-	-	-	-	4,84	4,87
1	d	-	5,51	4,98	4,89	-	-	-
3(eq)	dd	4,17	3,94	3,86	3,77	3,99	3,63	3,67
3(ax)	dd	3,97	3,55	3,55	3,71	4,31	3,92	3,94
3a	m	2,48	2,51	2,46	2,1-2,3	~ 2,94	* 2,68	* 2,72
4	d	3,80	3,62	3,60	3,85	3,53	3,47	3,57
9(eq)	dd	3,18	2,90	2,86	3,15	2,90	+ 2,50 ^e	+ 2,56 ^e
9(ax)	dd	2,95	3,05	3,02	2,90	3,15	+ 2,95 ^e	+ 3,03 ^e
9a	m	2,55	2,07	2,06	2,1-2,3	3,09	~* 2,50	* 2,52
5	s	^b 6,28	6,27	6,26	6,49	6,24	6,18	6,33
8	s	6,68	6,67	6,65	6,74	6,76	6,75	6,82
2'	d	6,42	6,46	6,45	6,65	6,57	6,63	6,83
5'	d	6,81	6,79	6,79	6,97	6,87	6,85	7,05
6'	dd	6,57	6,58	6,57	6,71	6,57	6,61	6,80
MeO-1	s	-	-	3,38	3,49	-	3,34	3,35
MeO-Ar	s	3,88	3,87	3,86	3,82	3,88	3,88	3,82
MeO-Ar	s	3,71	3,72	3,71	3,75	3,76	3,76	3,79
MeCOO	s	-	-	-	2,30	-	-	2,34
MeCOO	s	-	-	-	2,22	-	-	2,23
PhCH ₂ O	s	5,18	5,18	5,17	-	5,22	5,21	-
PhCH ₂ O	^a 2d	4,87	4,86	4,85	-	4,92	4,88	-
PhCH ₂ O	m	7,1 à 7,5	7,1 à 7,5	7,1 à 7,5	-	7,1 à 7,5	7,1 à 7,5	-
OH	d	-	^c 2,60	-	-	-	-	-

*,+ attributions pouvant être interchangées dans la même colonne.

a J gem = 12 Hz ; b d, J₄₋₅ = 0,75 Hz ; c J_{1-HO} = 2,9 Hz ; d singulet
e multiplet.

Tableau 2 - Spectres de RMN ¹H à 350 MHz (CDCl₃) : constantes de couplage J(Hz).

	15 (400 MHz)	21	22	23 (nat.)	17	25	26 (nat.)
1-9a	-	4,5	4,5	5,75	-	0	0
3(eq)-3a	6,3	7,1	7,5	6,3	3,2	2,3	2,2
3(ax)-3a	10,5	10	10	9,1	7	7	7,2
3 gem	8,8	8,3	8,5	8	9,5	8,9	9,2
3a-4	10	11,2	12	10,9	9,8	10,5	10,6
3a-9a	13,5	~ 12,5	~ 12,5	-	~ 9	-	-
9(eq)-9a	4,7	5,5	5	4,6	5,7	-	-
9(ax)-9a	11,5	12,5	12	11,9	8,5	-	-
9 gem	15,7	15	15,5	15,9	14	-	-
2'-6'	-	1,7	2	1,6	2	1,5	1,8
5'-6'	8,2	8,7	8,5	8	8,4	8,1	8,5

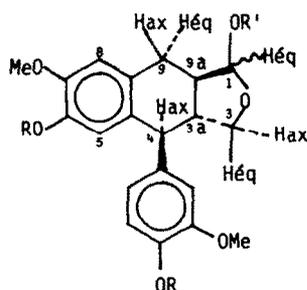
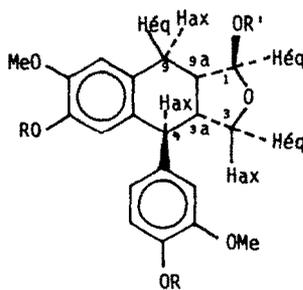


Fig. 3



Bz = -CH₂C₆H₅

- 3a, R = H, R' = Me, H-1α
- 3b, R = H, R' = Me, H-1β
- 21, R = Bz, R' = H, H-1α
- 22, R = Bz, R' = Me, H-1α
- 23a, R = Ac, R' = Me, H-1α
- 23b, R = Ac, R' = Me, H-1β

- 4, R = H, R' = Me
- 24, R = Bz, R' = H
- 25, R = Bz, R' = Me
- 26, R = Ac, R' = Me

épimères en position 1. L'examen des modèles DREIDING fait apparaître que le tétrahydrofuranne A jonction trans peut basculer de 50° environ autour des liaisons C₃-C_{3a} et C₁-C_{9a}. Les deux épimères possibles, soit (a) et (b), peuvent être représentés dans les états limites suivants (Fig. 4).

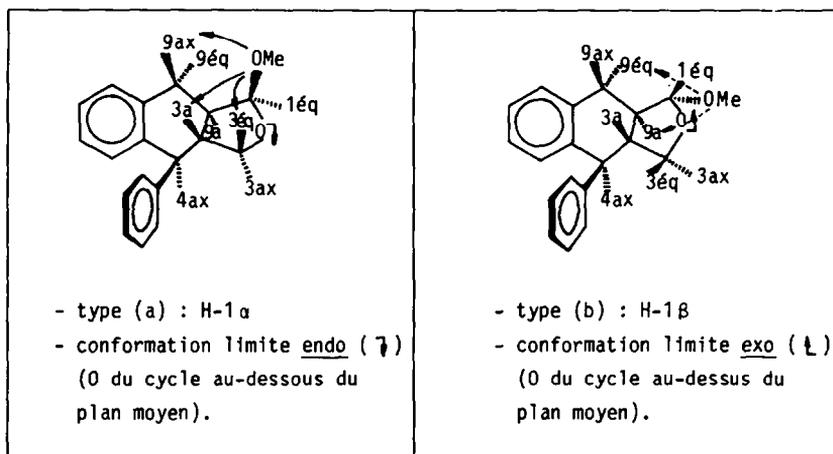


Fig. 4

Un diagramme de corrélation $J = f(\varphi)$ de KARPLUS, élaboré à partir des conidendrines α et β de stéréochimie connue, nous a permis de constater que, pour ces deux structures (a) et (b), les angles dièdres mesurés sur les modèles moléculaires sont compatibles avec les constantes de couplage observées, malencontreusement du même ordre de grandeur. Par contre, l'effet d'anisotropie créé par le groupement OMe en position 1 s'avère décisif. D'après GAGNAIRE, pour les dérivés méthoxylés du tétrahydrofuranne, les protons situés à proximité de l'oxygène du groupement OMe subissent un déplacement vers les bas champs.²⁰

Pour l'acétal 22 de synthèse, les protons H-9(ax) (δ 3,02 ppm) et H-3a (δ 2,46 ppm), nettement plus à bas champs que leurs homologues H-9(eq) (δ 2,86 ppm) et H-9a (δ 2,06 ppm), seraient donc situés du même côté du plan moyen de la molécule que le groupement OMe. Ceci est confirmé par l'effet de champ interne observé lors de la comparaison des spectres de RMN du lactol 21 et de l'acétal 22, effectués dans des conditions identiques. La substitution d'un groupement OH par un groupement OMe a provoqué les Δδ suivants, classés par ordre décroissant.

H	1	3B	3a	9(eq)	9(ax)	4	9a	3A	autres
δ R-OH <u>21</u>	5,51	3,94	2,51	2,90	3,05	3,62	2,07	3,55	-
δ R-OMe <u>22</u>	4,98	3,86	2,46	2,86	3,02	3,60	2,06	3,55	-
Δδ ppm	0,53	0,08	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	0	0-0,01

Si l'ambiguïté demeure au niveau des protons benzyliques H-9, manifestement H-3B est du même côté que OMe ainsi que H-3a (Δδ 0,05 ppm) qui est trans par rapport à H-9a situé du côté opposé du plan moyen (Δδ ~ 0 ppm). Nous pouvons donc admettre que, par rapport au méthoxyle représenté en position β axiale, le composé 22 de synthèse présente l'enchaînement H-4α(ax), H-3aβ(ax), H-9aα(ax) et H-1α(eq), soit la configuration relative 3a proposée par CAMBIE pour le méthyl-α-co-nidendral d'origine naturelle.³ (Fig. 3). Par contre, pour le diacétate 23 (a ou b) d'origine naturelle, ce n'est pas le proton H-9β(ax) (δ 2,90 ppm), mais le proton

H-9a(ég) (δ 3,15 ppm) qui subit l'effet du méthoxyle, lequel de ce fait serait donc situé au-dessous du plan moyen. Par conséquent, si la jonction furannique est effectivement trans, nous pouvons avancer la structure 23b pour le diacétate d'origine naturelle, en contradiction avec CAMBIE qui avait proposé la structure 23a.

Par hydrogénéolyse des groupements éthers benzyls de 22 (Rdt = 70%), nous avons obtenu le méthyl épi-1- α -conidendra 3a avec un rendement global de 27%. Afin d'effectuer une comparaison directe avec le composé 23b d'origine naturelle, un échantillon de diphenol 3a a été acétylé, conduisant au diacétate 23a cristallisé avec un rendement de 75%.

Les spectres IR du composé 23a de synthèse et du diacétate 23b d'origine naturelle s'avèrent très ressemblants quoique non superposables, et en CCM (toluène/AcOEt, 3:1) l'acétate 23a migre plus vite que le composé 23b.

Synthèse totale du méthyl-(\pm)- β -conidendra 4

La transformation de l'0-dibenzyl- β -conidendra 17 en lactol 24 a été effectuée au moyen d'un excès d'hydruure de diisobutylaluminium (Fig. 3). Le composé 24, obtenu avec un rendement de 84% sous forme d'un solide amorphe homogène en CCM, présente en RMN un singulet à δ 5,39 ppm relatif au proton hémiacétalique H-1. Après acétalisation du lactol 24 on obtient un composé unique et bien cristallisé, l'acétal 25 avec un rendement de 84% et qui présente en RMN, pour le proton H-1, un singulet à δ 4,84 ppm.

La comparaison des spectres de RMN ^{13}C (Tab. 3) et ^1H (350 MHz) (Tab. 1 et 2), effectués sur l'éther 25 de synthèse et sur un échantillon authentique d'acétate 26 d'origine naturelle, a prouvé leur identité structurale. L'examen des modèles DREIDING fait apparaître que les β -conidendra présentent un squelette déformable pouvant apparemment adopter quatre conformations stables distinctes. Après mesure des angles dièdres (φ) relatifs aux configurations privilégiées, la valeur élevée du couplage $J_{4-3a} = 10$ Hz nous permet de ne retenir que les deux conformations où le substituant aromatique en position 4 est pseudo-équatorial. Dans ces conditions, le couplage $J_{1-9a} = 0$ ($\varphi \sim 90^\circ$) n'est compatible qu'avec une conformation particulière du tétrahydrofurane où l'oxygène du cycle est situé en dessous (endo) du plan moyen de la molécule, et le groupement méthoxyle au-dessus, en situation pseudo-équatoriale. Ces conditions étant imposées, les couplages $J_{3(\text{ég})-3a} = 2,3$ Hz ($\varphi \sim 110^\circ$) et $J_{3(\text{ax})-3a} = 7$ Hz ($\varphi \sim 20^\circ$) sont en accord avec la configuration relative représentée Fig. 3 pour le méthyl- β -conidendra 4 et ses dérivés, et qui présente donc l'enchaînement H-4 α (ax), H-3a β (ax), H-9a β (ax) et H-1 α (pseudo-ég).

Pour effectuer la comparaison avec un échantillon authentique, une petite quantité d'acétal 25 est soumise à l'hydrogénéolyse (Rdt = 70%). Le méthyl (\pm)- β -conidendra 4, ainsi obtenu avec un rendement global de 23%, est acétylé de façon classique. Les spectres IR de l'0-diacétyl méthyl (\pm)- β -conidendra 26 synthétique (Rdt = 75%) et de l'0-diacétyl méthyl (\pm)- β -conidendra d'origine naturelle s'avèrent pratiquement superposables, aux intensités près. Enfin, avec trois éluants différents (toluène/AcOEt, 3:1 ; CH_2Cl_2 /éther, 5:1 ; toluène/MeOH, 100:2) les acétates 26 de synthèse et d'origine naturelle présentent des Rf identiques en CCM.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur des spectrophotomètres Perkin-Elmer modèle 257 et Nicolet 5 DX. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur les appareils suivants : Varian EM 390, WM 400 (Université de Paris VI), Caméca 350 (C.N.R.S. de Lyon-Vernaison), et Varian FT 80 pour le carbone 13. La référence interne est le tétraméthylsilane ; l'échelle des déplacements chimiques est exprimée en ppm (unité δ). Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Varian modèle MAT 311 (C.N.R.S. de Rennes). Les analyses élémentaires ont été confiées au Centre de Microanalyse du C.N.R.S. de Lyon-Vernaison. Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un microscope à platine chauffante REICHER. Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice Merck prêtes à l'emploi, avec indicateur de fluorescence ; la révélation a été effectuée en lumière ultra-violette et à l'aide de vapeurs d'iode. Les chromatographies "préparatives" ont été effectuées sous pression moyenne (1 à 3 bars) à l'aide de gel de silice Merck de type Si 60.

Abréviations utilisées : CCM, chromatographie sur couche mince ; IR, infrarouge ; RMN, résonance magnétique nucléaire du ^1H (90 MHz), sauf précision contraire ; SM, spectre de masse ; PR, pression réduite ; TA, température ambiante ; THF, tétrahydrofurane ; LDA, diisopropylamide de lithium ; HMPT, hexaméthylphosphotriamide.

Tentative de préparation du dibenzylbutanolide 12 en une seule étape

Le mode opératoire est inspiré de celui utilisé par SCHWARTZ.¹⁰ Dans un tricol de 100 cm³ (préalablement passé à la flamme et ramené à TA sous balayage d'argon), muni d'une agitation magnétique et d'un thermomètre à basses températures, est dissous le dithioacétal 8 (2 mmol, 0,664g) dans 10 cm³ de THF anhydre. A la solution refroidie à - 80°C est additionné lentement du *n*-BuLi à 15% dans l'hexane (2,88 mmol, 1,8 cm³). Dès le début de l'addition, on note l'apparition d'une coloration orange, la formation d'un précipité blanc et un dégagement de chaleur qui impose de refroidir le milieu pour stabiliser la température à - 80°C. Tout en agitant, après 30 min on additionne goutte à goutte une solution de buténolide 9 (2,7 mmol, 0,2 cm³) dans le THF (1cm³). La coloration de la solution devient rouge vif et la température s'élève. Après 1 h 30 d'agitation à - 40°C, on refroidit à - 80°C et on additionne goutte à goutte une solution de bromure 11 (2 mmol, 0,616 g) et d'HMPT (0,9 cm³) dans le THF (2,5 cm³). La température est maintenue à - 80°C pendant 1 h 30, sans changement visible de coloration, et le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl. La solution jaune clair ainsi obtenue est concentrée sous PR et extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les fractions organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO₄ et, après évaporation du solvant sous PR, abandonnent une mousse blanche (1,08 g) présentant plusieurs taches en CCM. Ce produit brut est chromatographié sur gel de silice (rapport 40/1), sous une pression effective de 3 bars, en utilisant un mélange toluène/acétate d'éthyle (20/1) comme éluant et les différentes fractions sont analysées en CCM (benzène/ACOEt 5:1) et répertoriées selon leur Rf. Les fractions de tête sont constituées des produits de départ, le bromure 11 (Rf ~ 0,7) et le dithioacétal 8 (Rf ~ 0,65). La fraction suivante (Rf ~ 0,55) est un mélange d'O-benzylvanilline, obtenue par dégradation du dithioacétal 8, et de bis[(benzoxy-4méthoxy-3)benzyl]-2,2 butène-3 olide 19 que l'on isole par cristallisation dans un mélange chloroforme/ether, F = 132-133,5°C. SM (C₃₄H₃₂O₆) : Calc. 536,2199 ; Tr. 536,2177 ; m/e : 536, 228, 227, 195, 137, 92, 91 (pic de base), 65. IR (NuJol) ν_{\max} : 1780, 1600, 1580, 1505, 1260 et 1120 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) : δ 7,30 à 7,65 (10H, massif) H arom. ; 6,90 (2H, d, J_{5'-6'} = 8,5 Hz) H-5' ; 6,75 (2H, d) H-2' ; 6,68 (2H, dd, J_{2'-6'} = 2 Hz) H-6' ; 6,47 (1H, d, J₃₋₄ = 4 Hz) H-4 ; 5,50 (1H, d) H-3 ; 5,20 (4H, s) OCH₂ ; 3,90 (6H, s) OCH₃ ; 3,15 (2H, d, J_{AB} = 13,5 Hz) H-7'B ; 2,87 (2H, d) H-7'A. Des fractions suivantes de chromatographie, on obtient des traces de deux autres composés (Rf = 0,47 et 0,35) qui n'ont pu être identifiés. Enfin, de la dernière fraction migrante (Rf = 0,22), on isole le bis[(benzoxy-4 méthoxy-3)benzyl]-2,2(butanolidyl-3)-4 butène-3 olide 20, par cristallisation dans un mélange chloroforme/ether (F = 141-146°C). SM (C₃₈H₃₆O₈) : Calc. 620,2410 ; Tr. 620,2393 ; m/e : 620, 394, 302, 228, 227, 195, 137, 107, 92, 91 (pic de base) et 65. IR (NuJol) ν_{\max} : 1790, 1780, 1685, 1600, 1580, 1510, 1260, 1225 et 1140 cm⁻¹. RMN (C₆D₆) : δ 4,95 (4H, s) OCH₂ ; 4,75 (1H, s) H-3. RMN 350 MHz (CDCl₃) : δ 7,25 à 7,45 (10H, massif) H arom. ; 6,74 (2H, 2d, J_{5'-6'} = 8,4 Hz) H-5' ; 6,60 (2H, 2d, J_{2'-6'} = 2 Hz) H-2' ; 6,50 (2H, dd) H-6' ; 5,12 (5H, s) CH₂O et H-3 ; 4,00 (1H, dd, J_{4''B-3''} = 7,5 Hz, J_{AB} = 9,3 Hz) H-4''B ; 3,84 (6H, s) OCH₃ ; 3,46 (1H, dd, J_{4''A-3''} = 5,6 Hz) H-4''A ; 3,08 (2H, 2d, J_{AB} = 13,6 Hz) H-7'B ; 3,03 (1H, m) H-3' ; 2,83 (2H, 2d) H-7'A ; 2,40 (1H, dd, J_{2''B-3''} = 9 Hz ; J_{AB} = 17,7 Hz) H-2''B ; 2,09 (1H, dd, J_{2''A-3''} = 6,7 Hz) H-2''A.

(Benzoxy-4 méthoxy-3 α,α -propylène dithio)benzyl-3 butanolide 10

Ce composé est préparé selon la méthode de SCHWARTZ et coll.¹⁰ Dans un tricol de 250 cm³ (préalablement chauffé à la flamme et refroidi à température ambiante par balayage d'argon) muni d'une agitation magnétique et d'un thermomètre à basses températures, le dithioacétal 8 (10 mmol, 3,325 g) est dissous par injection de THF fraîchement distillé (100 cm³). La solution maintenue sous courant d'argon est refroidie à - 80°C, puis est traitée par du *n*-BuLi (6,84 cm³ à 15% dans l'hexane) (solution commerciale 1,6 M ; en fait 1,56 M par dosage selon une méthode classique).²¹ L'addition de *n*-BuLi se fait par injection lente (1 cm³/3 min) à l'aide d'un pousse-seringue. On note dès le début de l'addition du *n*-BuLi une coloration jaune-orange qui persiste tout au long de cette phase de la réaction. L'agitation de la solution est poursuivie à - 80°C pendant 1 h après la fin d'addition du *n*-BuLi, puis le buténolide 10 (10 mmol, 0,72 cm³) dissous dans le THF (2 cm³) (sous atmosphère d'argon), est additionné très lentement (à la microseringue) et l'agitation est poursuivie pendant 1 h 30. Le mélange réactionnel est soumis à une hydrolyse ménagée à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et préalablement refroidie. On note une décoloration du milieu et la température s'élève. Le solvant organique est évaporé et la phase aqueuse résiduelle est extraite 3 fois avec CH₂Cl₂. Les extraits sont rassemblés, lavés à l'eau, et séchés sur MgSO₄. L'évaporation du solvant abandonne un solide blanc leuel, recristallisé dans un mélange chloroforme/ether, fournit des aiguilles blanches du composé 10 (3,73 g, 91%), P = 122-124,5°C. Calc. (C₂₂H₂₄O₄S₂) : C, 63,40 ; H, 5,81 ; O, 15,36 ; S, 15,40 ; Tr. : C, 63,03 ; H, 5,91 ; O, 15,06 ; S, 14,97%. IR (NuJol) ν_{\max} : 1780, 1508, 1260, 1225, 1180, 1135 et 1028 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) : δ 7,37 à 7,73 (7H, massif) H arom. ; 7,05 (1H, d) H-5' ; 5,33 (2H, s) OCH₂Ph ; 4,1 à 4,63 (2H, m) CH₂OCO ; 3,94 (3H, s) OCH₃ ; 3,12 (1H, m) CHCO₂ ; 2,61 à 2,87 (5H, m) CH₂S + H-3 ; 2,41 (1H, m) CHCO₂ ; 1,7 à 2,13 (2H, m) CH₂ aliph. RMN¹³C (CDCl₃) : δ 175,5 (s) C-1 ; 150 (s) C-3' ; 147,9 (s) C-4' ; 137 (s) C-n ; 132 (s) C-1' ; 128,5 (d) C-m ; 127,9 (d) C-p ; 127,3 (d) C-o ; 121,9 (d) C-6' ; 114 (d) C-5' ; 113,2 (d) C-2' ; 71 (t) C-1 ; 69,5 (t) C-4 ; 60,8 (s) C-5 ; 56,3 (q) CH₃O ; 48 (d) C-3 ; 30,2 (t) C-2 ; 27,1 (t) CH₂-S ; 24,7 (t) CH₂.

(Benzoxy-4 méthoxy-3)benzyl-2(benzoxy-4 méthoxy-3 α,α -propylènedithio)benzyl-3 butanolide 12

Dans un tricol de 100 cm³ (préalablement chauffé à la flamme et refroidi par balayage d'argon) muni d'une agitation magnétique et d'un thermomètre basses températures, on dissout le β -benzyl lactone 10 (2 mmol, 0,833 g) par injection de THF anhydre (20 cm³). La solution refroidie à - 80°C est traitée par du LDA (\sim 2,2 mmol, 3,3 cm³) fraîchement préparé et dosé.²² A la solution orange résultante agitée ensuite pendant 1 h 30, on additionne lentement le bromure benzylique 11 (2 mmol, 0,613 g) dissous dans le THF (5 cm³) et du HMPT (0,4 cm³) fraîchement distillé. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 h puis est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le THF est évaporé, la solution aqueuse est extraite 3 fois avec CH₂Cl₂. Les extraits rassemblés

sont lavés à l'eau et séchés sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, on obtient un solide blanc, qui est recristallisé dans un mélange $CHCl_3/Et_2O$. Le composé 12 ainsi obtenu, $F = 143,5-150,5^\circ C$ (1,16 g, 92%), est homogène en CCM (toluène/AcOEt 3:1). Calc. $(C_{37}H_{38}O_6S_2)$: C, 69,13 ; H, 5,96 ; O, 14,43 ; S, 9,98 ; Tr. : C, 69,25 ; H, 6,04 ; O, 14,77 ; S, 9,75%. IR (Nujol) ν_{max} : 1785, 1505, 1260, 1240, 1170, 1130, 1020, 790 et 750 cm^{-1} . RMN 400 MHz (CDCl₃) : δ 7,25 à 7,50 (12H, massif) H arom. ; 6,86 (1H, d, $J_{5'-6'}$ = 8,6 Hz) H-5" ; 6,69 (1H, d, $J_{5''-6''}$ = 8,1 Hz) H-5" ; 6,54 (1H, d, $J_{2''-6''}$ = 2 Hz) H-2" ; 6,36 (1H, dd) H-6" ; 5,18 (2H, s) OCH_2Ph ; 5,01 (2H, s) OCH_2Ph ; 4,57 (1H, dd, J_{4B-3} = 5,4 Hz, J_{AB} = 9,9 Hz) H-4B ; 3,87 (1H, dd, J_{4A-3} = 8,8 Hz) H-4A ; 3,84 (3H, s) OCH_3 ; 3,80 (3H, s) OCH_3 ; 3,12 (1H, m, $J_{2-3} \sim 6$ Hz) H-2 ; 2,92 (1H, dd, J_{6B-2} = 5,5 Hz, J_{AB} = 14 Hz) H-6B ; 2,66 (1H, m) H-3 ; 2,55 à 2,80 (4H, massif) CH_2S ; 2,38 (1H, dd, J_{6A-2} = 5,5 Hz) H-6A ; 1,8 à 2 (2H, massif) CH_2 aliph. RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 178,5 (s) C-1 ; 149,8 (s) C-3' ; 149,6 (s) C-3" ; 147,7 (s) C-4' ; 147,1 (s) C-4" ; 137,2 et 136,9 (2s) C-n ; 132,1 (s) C-1' ; 130 (s) C-1" ; 128,5 (d) C-m ; 127,9 et 127,7 (2d) C-p ; 127,3 (d) C-o ; 122 (d) C-6' ; 121,7 (d) C-6" ; 114 (d) C-5' ; 113,6 (d) C-5" ; 113,2 (d) C-2' ; 113 (d) C-2" ; 71 (t) C-1 ; 67,7 (t) C-4 ; 62,3 (s) C-5 ; 56 et 55,9 (2q) CH_3O ; 50,2 (d) C-3 ; 42,7 (d) C-2 ; 35,8 (t) C-6 ; 27,1 (t) CH_2-S ; 24,7 (t) CH_2 .

O-Dibenzylcétomatairésinol 13

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire proposé par VEDEJS.¹³ Dans un tricol de 250 cm^3 , de l'oxyde mercurique rouge (4 mmol, 0,870 g) en suspension dans 20 cm^3 de THF aqueux à 15% d'eau est agité sous atmosphère d'azote. Le $BF_3 \cdot Et_2O$ (4 mmol) fraîchement distillé est injecté, à température ambiante, dans le mélange réactionnel (de coloration brique), suivi de l'addition goutte à goutte (à l'aide du pousse-seringue) (débit 0,33 cm^3/min) d'une solution de thioacétal 12 (2 mmol, 1,287 g) dans le THF (100 cm^3). Après 20 h d'agitation à TA, le mélange réactionnel est décoloré (la CCM indique la disparition totale du produit de départ). 100 cm^3 de CH_2Cl_2 sont alors ajoutés et les sels sont filtrés par double filtration. La solution organique est lavée successivement par une solution saturée de Na_2CO_3 , puis par une solution saturée de NaCl, puis elle est séchée sur $MgSO_4$. L'évaporation du solvant sous PR abandonne un solide blanc homogène en CCM (toluène/acétate d'éthyle 5/1) lequel est recristallisé dans le chloroforme contenant une trace d'éther, $F = 157-160,5^\circ C$, (1,01 g, 91%). Calc. $(C_{34}H_{32}O_7)$: C, 73,89 ; H, 5,84 ; O, 20,27 ; Tr. : C, 73,28 ; H, 5,83 ; O, 20,38%. SM $(C_{34}H_{32}O_7)$: Calc. 552,2148 ; Tr. 552, 2132 ; m/e : 552, 284, 268, 241, 227, 213, 194, 151, 137, 123, 92, 91 (pic de base), 65 et 28. IR (Nujol) ν_{max} : 1785, 1670, 1590, 1510, 1420, 1260, 1230, 1200, 1155, 1145, 1020, 990, 765, 750 et 690 cm^{-1} . RMN (CDCl₃) : δ 7,33 à 7,63 (11H, massif) H arom. et H-2' ; 7,26 (1H, dd) H-6' ; 6,93 (1H, d, $J_{5'-6'}$ = 9 Hz) H-5' ; 6,75 (1H, d, $J_{5''-6''}$ = 8 Hz) H-5" ; 6,23 (1H, pic) H-2" ; 6,12 (1H, dd) H-6" ; 5,3 (2H, s) et 5,1 (2H, s) CH_2Ph ; 3,36 à 4,5 (4H, massif) H-2, H-3 et CH_2OCO ; 3,95 (3H, s) et 3,75 (3H, s) OCH_3 ; 2,93 à 3,13 (2H, massif) CH_2 benzyl. RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 195 (s) C-5 ; 177,2 (s) C-1 ; 153,3 (s) C-4' ; 149,9 (s) C-3' ; 149,7 (s) C-3" ; 147,2 (s) C-4" ; 137,1 et 136 (2s) C-n ; 130,2 (s) C-1" ; 129 (s) C-1' ; 128,7 et 128,5 (2d) C-m ; 128,2 et 127,8 (2d) C-p ; 127,3 et 127,2 (2d) C-o ; 122,7 (d) C-6' ; 121,5 (d) C-6" ; 114,1 (d) C-5" ; 112,9 (d) C-5' ; 112 (d) C-2' ; 110,7 (d) C-2" ; 71 et 70,8 (2t) C-1 ; 68,3 (t) C-4 ; 56 et 57,7 (2q) CH_3O ; 46,5 (d) C-2 ; 44,7 (d) C-3 ; 34,3 (t) C-6.

O-Dibenzylhydroxymatairésinol 14

Dans un bicol muni d'une agitation magnétique et d'un thermomètre, la cétone 13 (2 mmol, 1,104 g) est dissoute dans le minimum de chlorure de méthylène auquel on additionne du méthanol anhydre (40 cm^3). La solution est refroidie à 0°C avec un bain de glace-sel et on ajoute du $NaBH_4$ (4 mmol, 0,152 g) par petites portions. L'agitation est poursuivie pendant 3 h à TA ; on note en CCM la disparition totale du composé de départ. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé avec HCl 1% jusqu'à pH 2. Après lavage à l'eau et extraction, la solution est séchée ($MgSO_4$), filtrée et évaporée. On obtient une huile translucide hautement visqueuse qui est reprise par le chloroforme contenant une trace d'éther, ce qui entraîne la précipitation du mélange des deux alcools épimères 14 (0,843 g, 76%) sous la forme d'une poudre amorphe que l'on utilise sans autre purification à l'étape suivante. IR (Nujol) ν_{max} : 3400, 1770, 1600, 1520, 1260 et 1035 cm^{-1} . RMN (CDCl₃) : δ 7,2 à 7,6 (massif) H arom. ; 6,4 à 7,0 (massif) H arom. ; 5,12 (s) et 5,15 (s) OCH_2Ph ; 4,6 (d, J_{5-3} = 6 Hz) H-5 ; 3,5 à 4,2 (massif) CH_2OCO ; 3,8 (s) OCH_3 ; 2,4 à 3,2 (massif) H aliph.

O-Dibenzyl-(±)- α -conidendrine 15

Ce composé est préparé selon une méthode classique de cyclisation acido-catalysée.¹⁰ Dans un tricol de 100 cm^3 muni d'un thermomètre et maintenu sous atmosphère d'azote et contenant une solution agitée d'acide trifluoroacétique (4 cm^3) dans le chlorure de méthylène (36 cm^3), on ajoute lentement une solution d'O-dibenzylhydroxymatairésinol 14 brut (2 mmol, 1,109 g) dans CH_2Cl_2 (5 cm^3). On note dès le début de l'addition une coloration rose-violet et la température du milieu réactionnel décroît et se stabilise vers 10°C. Après 3 h d'agitation, l'analyse en CCM indique la disparition totale du produit de départ. Le solvant est évaporé et le résidu solide blanc obtenu, par recristallisation dans le toluène contenant une trace d'éther, fournit le composé 15, $F = 147-149^\circ C$, (1,05 g, 95%). SM $(C_{34}H_{32}O_6)$ Calc. 536,2199 ; Tr. 536,2177 ; m/e : 536, 446, 445, 323, 181, 92, 91 (pic de base), 65, 28, 18. IR (Nujol) ν_{max} : 1780, 1605 et 1595, 1510, 1260, 1210, 1165, 1140, 995, 750 et 700 cm^{-1} . RMN 400 MHz (voir Tab. 1 et 2). RMN ¹³C (voir Tab. 3).

(±)- α -Conidendrine 1

Dans une bombe à hydrogénation de 250 cm^3 , on introduit l'O-dibenzyl- α -conidendrine 15 (100 mg), de l'acétate d'éthyle anhydre (20 cm^3) et du Pd/C à 10% (30 mg). La bombe est reliée à un appareil de Parr et le système est purgé avec de l'hydrogène. L'hydrogénolyse est conduite à TA pendant 48 h sous une pression de 4 bars, puis le catalyseur est filtré sur papier par double filtration. Le phénol obtenu, qui est peu soluble, est extrait par plusieurs lavages successifs par des mélanges chauds d'acétate d'éthyle/ CH_2Cl_2 . Les extraits rassemblés, après évaporation sous PR, abandonnent

un solide presque blanc (46 mg, 66%) homogène en CCM, $P = 257-260,5^{\circ}\text{C}$. SM ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$) : Calc. 356,1260 ; Tr. 356,1256 ; m/e : 356 (pic de base), 339, 324, 281, 271, 259, 255, 242, 241, 240, 232, 219, 197, 175, 137. IR (Nujol) ν_{max} : 3400, 1770, 1615, 1584, 1515, 1367, 1277, 1217, 1153, 1110, 1085, 1029, 995, 954, 880, 831, 780, 750 et 690 cm^{-1} . RMN ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) : δ 6,7 à 8,2 (ν 2H, massif large) OH phén. ; 7,35 (1H, s) H-8 ; 7,25 (1H, d, $J_{2',-5'}$ = 8,5 Hz) H-5' ; 6,8 à 7,1 (3H, massif) H-2', H-5 et H-6' ; 3,8 à 4,5 (3H, massif) CH_2OCO et H-4 ; 3,86 (3H, s) et 3,70 (3H, s) OCH_3 ; 3,15 (2H, m) CH_2 benzyl. ; 2,5 à 3,0 (2H, massif) H-3a et H-9a.

O-Diacétyl-(\pm)- α -conidendrine 16

Dans un ballon de 50 cm^3 , muni d'une agitation magnétique, on introduit une solution de (\pm)- α -conidendrine 1 (1 mmol, 356 mg) dans la pyridine (6 cm^3). Tout en agitant sous atmosphère d'azote, on additionne 4 cm^3 d'anhydride acétique et le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 h. Après avoir constaté la disparition du produit de départ par CCM, la solution est concentrée sous PR, abandonnant ainsi le diacétate que l'on recristallise dans un mélange chloroforme/éther, $P = 146-151^{\circ}\text{C}$ (257 mg, 72%). IR (film, CDCl_3) ν_{max} : 1777, 1766, 1615, 1605, 1508, 1370, 1270, 1214, 1197, 993, 914 et 734 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) : δ 7,1 (1H, d, $J_{5',-6'}$ = 8,5 Hz) H-5' ; 6,9 (1H, s) H-8 ; 6,8 (1H, dd) H-6' ; 6,75 (1H, pic) H-2' ; 6,6 (1H, s) H-5 ; 3,6 à 4,4 (2H, massif) CH_2OCO ; 4,05 (1H, d, J_{4-3a} = 10 Hz) H-4 ; 3,85 (3H, s) et 3,80 (3H, s) OCH_3 ; 3 à 3,6 (2H, massif) CH_2 benzyl. ; 2,45 à 2,85 (2H, massif) H-3a et H-9a ; 2,3 (3H, s) et 2,15 (3H, s) CH_3CO_2 . Ces données sont en accord avec les résultats publiés pour le diacétate 16 d'origine naturelle.³

O-Dibenzyl- β -conidendrine 17

Le mode opératoire utilisé est celui décrit par HEARON¹⁶ pour l'épimérisation de l' α -conidendrine 1. Dans un bicol muni d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on porte au reflux une solution d'O-dibenzyl- α -conidendrine 15 (1,4 mmol, 500 mg) dans le minimum de CH_2Cl_2 , à laquelle on a ajouté du MeOH ($32,5\text{ cm}^3$), et on additionne du méthylate de sodium dans le MeOH (0,1 g de Na pour $2,5\text{ cm}^3$ de MeOH anhydre). Après 1 h de reflux, on ajoute une solution aqueuse (60 cm^3) de HCl à 10% dans l'eau et on laisse revenir à TA. Par évaporation des solvants, on recueille le composé 17 sous forme d'un solide blanc recristallisable dans le MeOH, $P = 119-123^{\circ}\text{C}$ (430 mg, 86%). Calc. ($\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_6$) : C, 76,10 ; H, 6,01 ; O, 17,89 ; Tr. : C, 76,24 ; H, 5,95 ; O, 17,84%. SM ($\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_6$) : Calc. 536,2199 ; Tr. 536,2187 ; m/e : 536, 446, 328, 323, 271, 232, 181, 137, 92, 91 (pic de base), 65, 28, 18. IR (Nujol) ν_{max} : 1770, 1610, 1590, 1510, 1260, 1160, 1025, 750, 735 et 700 cm^{-1} . RMN 350 MHz (voir Tab. 1 et 2) ; RMN ^{13}C (voir Tab. 3).

(\pm)- β -Conidendrine 2

En opérant comme précédemment pour le composé 15, par hydrogénéolyse de l'O-dibenzyl- β -conidendrine 17 (0,153 mmol, 82 mg), on obtient la (\pm)- β -conidendrine 2 sous la forme d'un solide amorphe (40 mg, 78%). IR (Nujol) ν_{max} : 3385, 1772, 1605, 1506, 1268, 1213, 1185, 1038, 848 et 722 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) : δ 6,93 (1H, d, $J_{5',-6'}$ = 8,5 Hz) H-5' ; 6,75 (1H, s) H-8 ; 6,70 (1H, pic) H-2' ; 6,65 (1H, dd) H-6' ; 6,40 (1H, s) H-5 ; 4,30 (1H, m) H-3 β ; 4,03 (1H, m) H-3 α ; 3,80 (3H, s) et 3,75 (3H, s) OCH_3 ; 4,56 (1H, d $J \sim 9,5\text{ Hz}$) H-4 ; 2,60 à 3,20 (4H, massif) CH_2 benzyl., H-3a et H-9a.

O-Dibenzyl épi-1-(\pm)- α -conidendral 21

Ce composé a été préparé selon un mode opératoire inspiré de GRIECO.¹⁷ Dans un tricol préalablement passé à la flamme et maintenu sous atmosphère d'argon, on introduit l'O-dibenzyl- α -conidendrine 15 (1,0 mmol, 542 mg) en solution dans le minimum de CH_2Cl_2 anhydre (3 cm^3) et on ajoute du toluène anhydre (7 cm^3). La solution agitée magnétiquement et refroidie à -78°C , on additionne lentement à l'aide d'une seringue $2,5\text{ cm}^3$ d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (DIBAL 25% pondéral). Après 3 h d'agitation à -78°C , l'analyse en CCM (toluène/AcOEt : 5/1) montre la disparition complète du produit de départ. L'excès de DIBAL est alors détruit par addition de MeOH distillé et la solution est ramenée à TA. Les sels formés sont filtrés. Le filtrat est lavé avec une solution de NH_4Cl 10% et séché sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés sous PR et le résidu solide, obtenu par recristallisation dans le chloroforme contenant une trace d'éther, fournit le composé 21, $P = 84-90^{\circ}\text{C}$ (492 mg, 92%). IR (film, CDCl_3) ν_{max} : 3366, 3033, 2934, 2864, 1606, 1591, 1514, 1465, 1454, 1261, 1248, 1216, 1158, 1139, 1092, 1028, 988, 911, 787, 762 et 696 cm^{-1} . RMN 350 MHz (voir Tab. 1 et 2) ; RMN ^{13}C (voir Tab. 3).

O-Dibenzyl méthyl épi-1-(\pm)- α -conidendral 22

Le mode opératoire est inspiré de celui utilisé par KIGASAWA pour l'éthérification des lactols.¹⁸ Dans un bicol de 100 cm^3 , passé à la flamme et ramené à TA par balayage d'azote, muni d'une agitation magnétique et d'un thermomètre, est placé de l'O-dibenzyl épi-1- α -conidendral 21 (0,18 mmol, 100 mg) en solution dans 2 cm^3 de CH_2Cl_2 anhydre et dilué avec 10 cm^3 de MeOH anhydre. Au mélange réactionnel agité à TA, on ajoute l'acide trifluoroacétique en quantité catalytique (1 goutte). La solution prend une coloration rouge-violet et la température baisse et se stabilise à 14°C . Après 2 h 30 d'agitation, un précipité blanc apparaît dans la solution et la température remonte à 20°C . L'analyse en CCM (toluène/AcOEt : 5/1) montre la disparition totale du produit de départ. Après évaporation des solvants sous PR, le résidu solide blanc obtenu, par recristallisation dans le CH_2Cl_2 contenant une trace d'éther, fournit le composé 22, $P = 137-141^{\circ}\text{C}$ (87 mg, 84%). Calc. ($\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$) : C, 76,06 ; H, 6,57 ; O, 17,37 ; Tr. : C, 75,37 ; H, 6,43 ; O, 16,91%. SM ($\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$) : Calc. 552,2512 ; Tr. 552,2511 ; m/e : 552, 462, 461, 429, 278, 277, 248, 227, 218, 216, 215, 188, 187, 181, 137, 92, 91 (pic de base), 65, 28. IR (Nujol) ν_{max} : 1610, 1590, 1520, 1420, 1340, 1290, 1280, 1255, 1240, 1215, 1165, 1140, 1125, 1095, 1085, 1030, 995, 910, 755, 745 et 700 cm^{-1} . RMN 350 MHz (voir Tab. 1 et 2) ; RMN ^{13}C (voir Tab. 3).

Méthyl épi-1-(±)-α-conidendral 3a

Dans une bombe à hydrogénation de 250 cm³, on place le composé dibenzylé 22 (0,16 mmol, 88 mg), 20 cm³ d'acétate d'éthyle anhydre et 40 mg de Pd/C 10% comme catalyseur. L'hydrogénation est conduite sous 3 bars, en agitant toute une nuit à TA. Après double filtration sur papier, le solvant est évaporé sous PR. Le résidu solide traité par CH₂Cl₂ à chaud fournit le composé 3a, P = 190-196°C (42 mg, 70%). Calc. (C₂₁H₂₄O₆) : C, 67,73 ; H, 6,50 ; O, 25,78 ; Tr. : C, 67,98 ; H, 7,68 %. IR (Nujol) ν_{max} : 3362, 1602, 1513, 1274, 1257, 1237, 1213, 1157, 1110, 1095, 1078, 1039, 1026, 985, 977, 915, 902, 885, 824, 796 et 768 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) : δ 6,9 (1H, d, J_{5'-6'} = 8,5 Hz) H-5' ; 6,75 (1H, dd, J_{6'-2'} = 2 Hz) H-6' ; 6,7 (1H, s) H-8 ; 6,63 (1H, d) H-2' ; 6,41 (1H, s) H-5 ; 5,57 (2H, s large) OH ; 5,06 (1H, d, J_{1-9a} = 4,5 Hz) H-1 ; 4 à 4,4 (1H, massif) H-4 ; 3,3 à 4 (2H, massif) CH₂OCO ; 3,86 (3H, s) et 3,78 (3H, s) CH₃OAr ; 3,39 (3H, s) OCH₃ aliph. ; 2,8 à 3,2 (2H, m) H-9 ; 2,36 à 2,8 (1H, m) H-3a ; 1,86 à 2,36 (1H, m) H-9a.

O-Diacétyl méthyl épi-1-(±)-α-conidendral 23a

Le mode opératoire est le même que celui précédemment utilisé pour la (±)-α-conidendrine 1. Le diphenol 3a (0,11 mmol, 42 mg), après acétylation et cristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/éther, fournit le diacétate 23a, P = 160-164°C (38 mg, 75%). IR (Nujol) ν_{max} : 1767, 1757, 1603, 1511, 1291, 1218, 1201, 1123, 1111, 1074, 1026, 996, 919, 792, 734 et 691 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) : δ 7,08 (1H, d, J_{5'-6'} ~ 8,5 Hz) H-5' ; 6,85 (1H, s) H-8 ; ~ 6,8 (1H, pic) H-2' ; 6,77 (1H, s) H-6' ; 6,57 (1H, s) H-5 ; 5,08 (1H, d, J_{1-9a} = 4,5 Hz) H-1 ; 3,46 à 4,16 (3H, massif) H-3 et H-4 ; 3,84 (3H, s) et 3,76 (3H, s) CH₃OAr ; 3,4 (3H, s) OCH₃ aliph. ; 2,84 à 3,26 (2H, m) H-9 ; 2,44 à 2,84 (1H, m) H-3a ; 1,9 à 2,4 (1H, m) H-9a ; 2,28 (3H, s) et 2,22 (3H, s) CH₃CO₂.

O-Dibenzyl-(±)-β-conidendral 24

Le mode opératoire est identique à celui utilisé précédemment pour la préparation du lactol 21. La lactone 17 (0,22 mmol, 120 mg) par réduction par le DIBAL fournit l'O-dibenzyl-(±)-β-conidendral 24 sous la forme d'un solide amorphe (101 mg, 84%), lequel a été caractérisé par passage à l'acétal 25 correspondant. IR (film, CDCl₃) ν_{max} : 3398, 1605, 1592, 1511, 1453, 1260, 1094, 1022, 799, 732 et 696 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) : δ 7,16 à 7,67 (10H, massif) H arom. ; 6,94 (1H, d, J_{5'-6'} = 8,5 Hz) H-5' ; 6,80 (1H, s) H-8 ; 6,70 (1H, pic) H-2' ; 6,65 (1H, dd) H-6' ; 6,26 (1H, s) H-5 ; 5,39 (1H, s) H-1 ; 5,26 (2H, s) OCH₂Ph ; 4,94 (2H, s) OCH₂Ph ; 3,87 (3H, s) et 3,78 (3H, s) CH₃OAr ; 3,3 à 4,3 (3H, massif) H-4 et CH₂OCO ; 2,3 à 3,2 (4H, massif) H-3a, H-9a et CH₂ benzyl.

O-Dibenzyl méthyl-(±)-β-conidendral 25

Une solution méthanolique (10 cm³) d'O-dibenzyl-(±)-β-conidendral 24 brut (0,19 mmol, 102 mg), sous atmosphère d'argon à TA, est soumise à l'action de l'acide trifluoroacétique en quantité catalytique. Après 3 h d'agitation, le solvant est évaporé sous PR et le solide résiduel, cristallisé dans un mélange de CHCl₃/éther, fournit l'O-dibenzyl méthyl-(±)-β-conidendral 25, P = 100-102°C (86 mg, 84%). Calc. (C₃₅H₃₆O₆) : C, 76,06 ; H, 6,57 ; O, 17,87 ; Tr. : C, 76,01 ; H, 6,57 ; O, 17,62%. SM (C₃₅H₃₆O₆) : Calc. 552,2512 ; Tr. 552,2511 ; m/e : 552, 520, 461, 430, 429, 309, 227, 218, 217, 215, 188, 187, 137, 92, 91 (pic de base), 65, 45, 28. IR (Nujol) ν_{max} : 1608, 1595, 1510, 1420, 1410, 1335, 1310, 1285, 1278, 1258, 1240, 1228, 1220, 1208, 1192, 1162, 1140, 1115, 1098, 1085, 1060, 1055, 995, 960, 895, 808, 785 et 695 cm⁻¹. RMN 350 MHz (voir Tab. 1 et 2). RMN ¹³C (voir Tab. 3).

Méthyl-(±)-β-conidendral 4

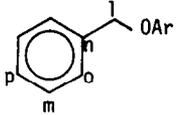
Le composé dibenzylé 25 (0,15 mmol, 82 mg) est mis en solution dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle en présence de Pd/C 10% (30 mg) comme catalyseur. L'hydrogénation est conduite pendant une nuit dans l'appareil de Parr. Après double filtration et évaporation du solvant, le solide résiduel, cristallisé dans le CH₂Cl₂ à chaud, fournit le méthyl-(±)-β-conidendral 4, P = 243,5-246,5°C (42 mg, 76%), lequel a été caractérisé par passage au diacétate 26 correspondant. IR (Nujol) ν_{max} : 3400, 1603, 1591, 1516, 1507, 1286, 1270, 1207, 1096, 1050, 1030, 933, 817 et 800 cm⁻¹. RMN (C₅D₅N) : δ 7,22 (1H, d, J_{5'-6'} = 8,5 Hz) H-5' ; 6,98 (1H) et 6,96 (1H) H-8 et H-2' ; 6,90 (1H, m) H-6' ; 6,72 (1H, s) H-5 ; 5,05 (1H, s) H-1 ; 3,5 à 4,3 (3H, m) H-4 et CH₂OCO ; 3,87 (3H, s) et 3,70 (3H, s) CH₃OAr ; 3,40 (3H, s) OCH₃ aliph. ; 2,5 à 3,3 (4H, massif) H-3a, H-9a et CH₂ benzyl.

O-Diacétyl méthyl-(±)-β-conidendral 26

Le diphenol 4 (0,039 mmol, 18 mg) est dissous dans 1 cm³ de pyridine et 0,5 cm³ d'anhydride acétique. La solution est portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min. Après évaporation des solvants sous PR, le résidu solide, par cristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/éther, fournit le diacétate 26, P = 89-94°C (11 mg, 75%). IR (Nujol) ν_{max} : 1760, 1607, 1506, 1310, 1291, 1215, 1151, 1120, 1050, 936, 898, 828 et 771 cm⁻¹ ; les spectres IR (Nujol) des diacétates 26 d'origine naturelle et synthétique sont superposables aux intensités près. RMN (CDCl₃) : δ 7,15 (1H, d, J_{5'-6'} = 9 Hz) H-5' ; 6,90 (2H, pic) H-2' et H-8 ; 6,80 (1H, dd) H-6' ; 6,42 (1H, s) H-5 ; 4,93 (1H, s) H-4 ; 3,5 à 4,2 (3H, massif) H-4 et CH₂OCO ; 3,86 (3H, s) et 3,83 (3H, s) CH₃OAr ; 3,38 (3H, s) OCH₃ aliph. ; 2,5 à 3,2 (4H, massif) H-3a, H-9a et CH₂ benzyl. ; 2,33 (3H, s) et 2,23 (3H, s) CH₃CO₂. Ces valeurs sont en accord avec celles observées pour le diacétate 26 d'origine naturelle (voir Tab. 1 et 2).

Remerciements - Nous remercions R.C. CAMBIE (Auckland) pour les échantillons de diacétates de méthyl α-conidendral et méthyl β-conidendral qu'il nous a généreusement fournis.

Tableau 3 - Spectres de RMN ^{13}C à 20 MHz (CDCl_3).²³

Carbone (multiplicité)	<u>15</u>	<u>21</u>	<u>22</u>	<u>23</u> ³ a (nat.)	<u>17</u>	<u>25</u>
1 s	176,8	-	-	-	179,2	-
1 d	-	98,4	105	109,9	-	110,9
3 t	71,7	72,4	72,2	70,9	~ 71	~ 71
3a d	*47,1	*46	46	49,5	*40,7	*46
4 d	49,7	50,6	51	49,1	46,5	47,4
9 t	29,1	29,1	29	31,9	27,8	31
9a d	*41,5	*45,4	46	47,6	*38,5	*44,7
4a s	130,8	131,5	131,8	131,3	131,3	133,3
5 d	115,2	115	115,3	123,5	114,3	114,2
6 s	146,5	146	146,1	138	146,4	146,4
7 s	148,5	148	148,1	149,5	147,8	147,9
8 d	112,5	112,4	112,4	112,8	112,4	112,9
8a s	127,6	129,1	129,3	134,9	129,2	130
1' s	135,3	137,5	137,6	142,6	133,1	134,7
2' d	111,4	111,4	111,6	112	111,7	111,5
3' s	150	149,9	150	151,2	149,9	149,8
4' s	147,4	147	147,1	138,6	147,2	147
5' d	114,2	113,9	114	122,8	114,2	113,8
6' d	120,7	120,8	120,8	120,6	120,7	121,3
MeO-1 q	-	-	54,8	56,4	-	54,5
MeO-Ar q	55,9	55,9/56	56	55,7	55,7/56	55,9/56,3
BzO-Ar	l (t) 70,7 à 71,2 ; m (d) 128,1 à 128,6 ; n (s) 136,9 à 137,3 ; o (d) 127 à 127,3 ; p (d) 127,4 à 127,9.					

* attributions pouvant être interchangeables dans la même colonne ; ^a diacétate.

Références

- 1 - J.B. LINDSEY et B. TOLLENS, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **267**, 352 (1892).
- 2 - A.W. SCHRECKER et J.L. HARTWELL, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 432 (1955).
- 3 - R.C. CAMBIE, G.T.M. PANG, J.C. PARNELL, R. RODRIGO et R.J. WESTON, *Aust. J. Chem.*, **32**, 2741 (1979).
- 4 - a) P.M. VIVIERS, D. FERREIRA et D.G. ROUX, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3773 (1979) ; b) H. ACHENBACH, R. WAIBEL et I. ADDREMINSA, *Phytochemistry*, **22** (3), 749 (1983).
- 5 - K. FREUDENBERG et L. KNOP, *Chem. Ber.*, **90**, 2957 (1957).
- 6 - H. RAMUTZ, Brevet Allemand n° 2 460 593 (1975) ; ou *Chem. Abstr.*, **83**, 179 076 t (1975).
- 7 - H.C. HO, T.L. HO, et C.M. WONG, *Can. J. Chem.*, **50**, 2718 (1972).
- 8 - N.W. BRISTOW, *J. Chem. Soc.*, 513 (1957).
- 9 - S. TAKANO et K. OGASAWARA, *Synthesis*, 42 (1974).
- 10 - F.E. ZIEGLER et J.A. SCHWARTZ, *J. Org. Chem.*, **43**, 985 (1978).
- 11 - D. ENDERS, H. EICHENAUER et R. PIETER, *Chem. Ber.*, **112** (11), 3703 (1979).
- 12 - M.J. BROADHURST, *J. Chem. Soc., Perkin trans I*, **22**, 2502 (1977).
- 13 - E. VEDEJS et P.L. FUCHS, *J. Org. Chem.*, **36**, 366 (1971).
- 14 - T. SASAYA et T. TAKEHARA, *Mokuzai Gakkaishi*, **26** (11), 759 (1980).
- 15 - R.W. MILLER, J.L. Mc LAUGHLIN, R.G. POWELL, R.D. PLATTNER, D. WEISLEDER et C.R. SMITH Jr, *J. Nat. Prod.*, **45** (1), 78 (1982).
- 16 - W.M. HEARON, H.B. LACKEY et W.W. MOYER, *J. Chem. Soc.*, **73**, 4005 (1951).
- 17 - P.A. GRIECO, *J. Org. Chem.*, **37**, 2363 (1972).
- 18 - K. KIGASAWA, M. HIIRAGI, K. WAKISAKA, O. KUSAMA, H. SUGI et K. KAMASAKI, Brevet Japonais n° 77 106 860 (1978) ou *Chem. Abstr.*, **88**, 105 113 j (1978).
- 19 - P.A. GRIECO, T. OGURI et Y. YOKOYAMA, *Tetrahedron Lett.*, **5**, 419 (1978).
- 20 - D. GAGNAIRE et P. VOTTERO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2779 (1963).
- 21 - S.C. WATSON et J.F. BASTHAM, *J. Organometal. Chem.*, **9**, 165 (1967).
- 22 - E. VEDEJS, D.A. ENGLER et J.E. TELSCHOW, *J. Org. Chem.*, **43** (2), 188 (1978).
- 23 - Nos conclusions concernant les structures des composés **3a**, **3b** et **4** sont en accord avec les résultats des études en RMN du ^1H et du ^{13}C , effectuées récemment sur un nouveau lignane analogue, le tsugacétal, par J.-M. FANG, K.-M. WEI, Y.S. CHENG, M.C. CHENG et Y. WANG, *Phytochemistry*, **24** (6), 1363 (1985).