

# SYNTHESES TOTALES ET ETUDES DE LIGNANES BIOLOGIQUEMENT ACTIFS. APPLICATION DE L' $\alpha$ -HYDROXYALKYLATION DE $\beta$ -BENZYL- $\gamma$ - BUTYROLACTONES A LA CREATION DE SQUELETTES PHENYLTETRALINE ET BISBENZOCYCLOOCTADIENE—5

## SYNTHESE TOTALE DU ( $\pm$ )-ATTENUOL

MICHEL LORIOT, ERIC BROWN\* et JEAN-PIERRE ROBIN

Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, Route de Laval, B.P. 535, 72017 le Mans Cedex, France

(Received in France 4 October 1982)

**Abstract**— $\alpha$ -Hydroxyalkylation of  $\beta$ -(3,4-methylenedioxybenzyl)- $\gamma$ -butyrolactone **5** with *p*-benzyloxybenzaldehyde, followed by cyclization, reduction of the lactone ring and removal of the benzyl group, afforded the lignan ( $\pm$ )-attenuol **1**.

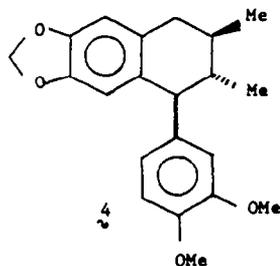
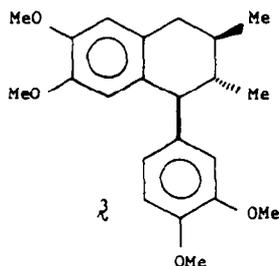
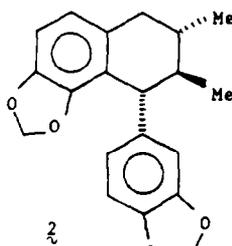
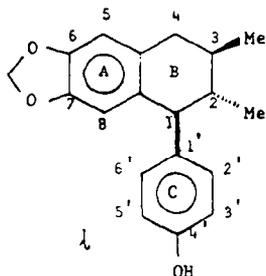
Le ( $-$ )-atténuol **1** est un nouveau lignane qui a été isolé à partir de l'écorce de *Knema attenuata* (Wall.) Warb. Décrit pour la première fois en 1978, ce composé a la configuration absolue diméthyl-(2*S*,3*R*)-(p-hydroxyphényl)-1*S* méthylènedioxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène **1**.<sup>1</sup> L'atténuol **1** présente une structure voisine de celles de certains autres lignanes tels que l'otobaïne **2**,<sup>2</sup> la galbuline **3** et la galcatine **4**.<sup>1</sup> Toutefois, c'est le seul

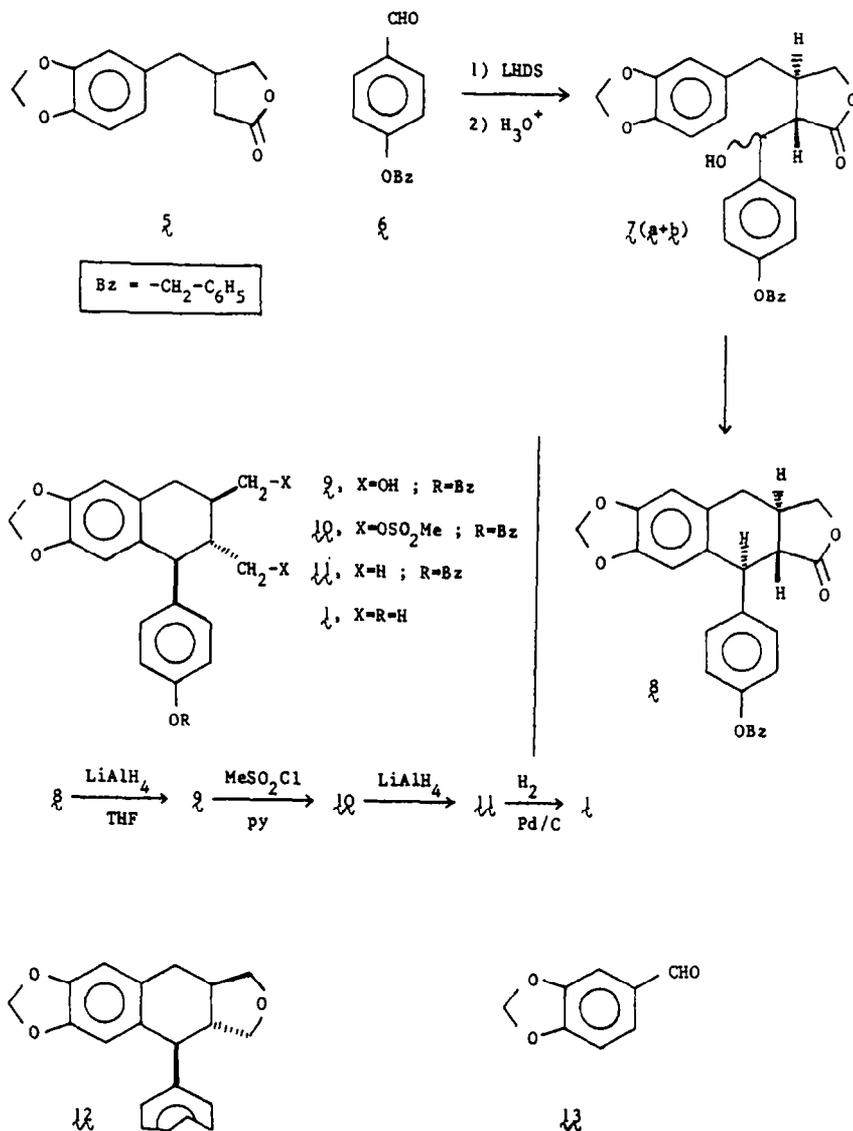
exemple connu d'un aryl-1 lignane dans lequel le cycle C ne comporte qu'un seul substituant oxygéné.

Nous avons utilisé comme précurseur la pipéronyl lactone **5** préparée selon le schéma mis au point dans notre laboratoire.<sup>4</sup> La lactone **5** est hydroxyalkylée par le benzyloxy-4 benzaldéhyde **6** dans un mélange benzène et hexane (50:50), la base étant l'hexaméthyldisilylamidure de lithium (LHDS).<sup>5</sup> Au bout d'un temps de réaction de 90 s, nous obtenons quantitativement le mélange des deux alcools épipimères **7a** et **7b** dont une fraction cristallise au cours du temps. Les cristaux sont traités par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le chlorure de méthylène pour donner exclusivement le composé cyclisé tout trans **8**,  $F = 215-218^\circ$  (AcOEt). L'huile résiduelle de la réaction d'hydroxyalkylation précédente est traitée par le TFA dans les mêmes conditions pour fournir le même composé **8** (rendement global de 65.5% à partir de **5**). La réduction de **8**, effectuée par  $\text{LiAlH}_4$  dans le tétrahydrofurane nous a donné le diol **9** avec rétention de configuration.<sup>6,7</sup> Ce diol est ensuite traité par le chlorure de méthyl sulfonyle dans la pyridine, ce qui fournit le trans bis-mésylate **10** correspondant, avec un rendement de 97%. Cette réaction de sulfonylation a été effectuée en présence d'une quantité catalytique de *N,N*-diméthylamino-4 pyridine, en opérant entre  $-5^\circ$  et  $+5^\circ$ : dans ces conditions, nous n'avons pas observé la formation du dérivé tétrahydrofurannique **12**, sous-produit indésirable, mais prévisible de ce genre de réaction.<sup>6</sup> Le bis-mésylate **10** est ensuite réduit par  $\text{LiAlH}_4$  puis hydrogéné catalytiquement (Pd/C) pour conduire à l'atténuol racémique **1**.

Le point de fusion, les spectres IR et UV, ainsi que les spectres de masse et de RMN, sont en accord avec ceux de la littérature.<sup>1,6</sup> Le rendement global de notre synthèse est de 17.3% à partir du pipéronal **13** et de 27.3% à partir de la pipéronyl lactone **5**.

Une étude complète en RMN<sup>1</sup>H haute résolution<sup>8</sup> a confirmé la position des substituants aromatiques d'une part, grâce à l'observation des couplages benzyliques entre H-8 et H-1 ( $J = 1.0$  Hz), ainsi qu'entre H-5 et H-4 ( $J = 1.2$  Hz); d'autre part, ces dernières données associées à l'étude de l'enchaînement aliphatique par double irradiation, sont en accord avec la littérature.<sup>6</sup> La stéréochimie tout trans résulte de l'observation des constantes  $J_{1-2}$  et





$J_{2-3}$  égales à 10 Hz. Il faut ajouter à cela le caractère remarquable de l'hydrogène  $\text{H}_4$  axial qui présente un multiplet complexe de 16 raies qui a été complètement analysé par cette méthode, soit le couplage géminé axial-équatorial ( $J = -15.5$  Hz), le couplage benzylique par  $\text{H}-5$  ( $J = 1.2$  Hz), le couplage vicinal par  $\text{H}-3$  ( $J = 11$  Hz) trans diaxial, et le couplage W par  $\text{H}-1$  ( $J = 2$  Hz).

Il convient de noter que, parallèlement à nos travaux, Joshi et coll<sup>6</sup> ont réalisé pour l'atténuel une synthèse faisant intervenir dans les premiers stades une estérification de l'alcool trans-méthylènedioxy-3,4 cinamylique par le chlorure de l'acide p-benzyloxyphénylpropionique, suivie d'une réaction de Diels et Alder intramoléculaire. Le rendement global de cette synthèse qui comporte une douzaine d'étapes est de 0.16% à partir du p-benzyloxybenzaldéhyde.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Infrarouge (IR) appareil Perkin-Elmer 297; résonance magnétique nucléaire (RMN) appareil Varian A-60 A, et Varian EM 390, référence interne: tétraméthylsilane (TMS); spectrométrie de masse (SM), appareil Varian MAT 311; les points de

fusion (F) sont pris avec un microscope à point de fusion Zeiss. Chromatographie sur couche mince (CCM), plaques DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck), plaques 6F Whatman; élution au moyen de chlorure de méthylène/méthanol 98/2. Chromatographie sur colonne, gel de silice Kieselgel 60 (230-400 mesh). Définition du "traitement habituel": les phases organiques obtenues après extraction du mélange réactionnel sont lavées par une solution de NaCl (10 à 20 cm<sup>3</sup>). Après séchage de la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  sec, le solvant est éliminé sous pression réduite au rotavapor. Abréviations: PR, pression réduite; TA, température du laboratoire (15-20°).

#### Benzyloxy-4 benzaldéhyde 6

Dans un tricol de 100 cm<sup>3</sup> équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on place de l'hydroxy-4 benzaldéhyde (6 g, 49 mmol), du carbonate de potassium (7.45 g, 54 mmol), de l'iode de sodium (0.29 g, 1.95 mmol) et de l'éthanol à 95% (20 cm<sup>3</sup>). On agite le mélange et on ajoute goutte à goutte, à la seringue, du chlorure de benzyle fraîchement distillé (7.29 g, 57.4 mmol). On chauffe au reflux de l'éthanol pendant 3 h puis on refroidit à TA et on ajoute de l'eau distillée (20 cm<sup>3</sup>). La solution est concentrée sous PR et versée dans un mélange de soude N (35 cm<sup>3</sup>) et de glace pilée (20 g). Il se forme un solide blanc que l'on filtre, lave à l'eau et sèche sous PR. Le rendement en benzyloxy-4 benzaldéhyde 6 est quantitatif (10.4 g)

et la CCM montre que le produit est homogène. Le point de fusion (72–73°) est en accord avec la littérature.<sup>9</sup> IR  $\nu_{\max}$  (Nujol): 1690, 1604 et 1575  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  10.03 (1H, s) H aldéhydique; 7.88 (2H, d,  $J = 9$  Hz) H arom; 7.45 (5H, s) H arom; 7.11 (2H, d,  $J = 9$  Hz) H arom; 5.13 (2H, s) H benzyliques.

**[(Benzyloxy-4 phényl) hydroxyméthyl]-3 (méthylènedioxy-3,4 benzyloxy)-4 dihydro-3H-furannone-2 7a et 7b**

Dans un tricol de 250  $\text{cm}^3$  équipé d'une agitation magnétique et d'une entrée de gaz, on ajoute, sous azote et en agitant à 0°, du *n*-butyllithium en solution 1.6 M dans l'hexane (56.75  $\text{cm}^3$ , 90 mmol) à de l'hexaméthylidisilylamine (22.7  $\text{cm}^3$ , 100 mmol). A l'hexaméthylidisilylamine de lithium ainsi formé et maintenu à 0°, on ajoute très rapidement une solution de (méthylènedioxy-3,4 benzyloxy)-4 dihydro-3H-furannone-2 5 (5 g, 22.7 mmol) et de benzyloxy-4 benzaldéhyde 6 (4.81 g, 22.7 mmol) dans du benzène sec (50  $\text{cm}^3$ ). Au bout de 2 min on verse rapidement et en agitant vigoureusement dans HCl 6N refroidi à -20° (150  $\text{cm}^3$ ). Les phases organiques sont séparées et la phase aqueuse est extraite au chloroforme (4  $\times$  100  $\text{cm}^3$ ). Après traitement habituel des phases organiques, le mélange brut des deux alcools épimères 7 (9.75 g, 100%) se présente sous forme d'une huile jaune. Cette huile se solidifie partiellement au cours du temps pour donner le mélange cristallisé des deux alcools épimères 7 (3.42 g, 35%),  $F = 139\text{--}141^\circ$  (éther). Calc C, 72.20; H, 5.59; TrC, 72.38; H, 5.83%; IR  $\nu_{\max}$  (KBr): 3390, 1705, 1610, 1585 et 1030  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN (DMSO),  $\delta$  7.50 à 7.31 (7H, m) H arom; 7.03 (2H, d,  $J = 9$  Hz) H arom; 6.73 (1H, d,  $J = 9$  Hz) H arom; 6.41 (2H, m) H arom; 6.0 (2H, s) OCH<sub>2</sub>O; 5.80 (1H, s) OH alcool; 5.16 (3H, m) CH<sub>2</sub> benzylique et H carbinolique; 4.35 à 3.86 (2H, m) H aliph; 2.63 (2H, m) H aliph: 2.41 à 1.96 (2H, m) H aliph.

**(Benzyloxy-4 phényl)-9 méthylènedioxy-6,7 tétrahydro-3a,4,9,9a naphto[2,3-c] furannone-1 (3H) 8**

Dans un tricol de 250  $\text{cm}^3$  équipé d'une garde de silicagel, d'une entrée d'azote et d'une agitation magnétique, on dissout le mélange cristallisé des deux alcools épimères 7 (3.42 g, 7.9 mmol) dans du chlorure de méthylène (70  $\text{cm}^3$ ) et de l'acide trifluoroacétique (18.5 g, 158 mmol). Le mélange réactionnel est agité à TA pendant 3 h 30, puis l'acide et le solvant sont évaporés sous PR. L'huile incolore obtenue est traitée à l'éther pour donner la tétraline lactonique 8 (2.89 g, 88.3%),  $F = 215\text{--}218^\circ$  (AcOEt), homogène en CCM. L'huile résiduelle provenant de la réaction précédente d'hydroxyalkylation (5.4 g, 125 mmol) est traitée dans les mêmes conditions, ce qui fournit un deuxième lot de tétraline lactonique (2.28 g, 44%). Le rendement global est de 65% par rapport à la pipéronyl lactone 5. Calc C, 75.34; H, 5.35; O, 19.30; TrC, 75.13; H, 5.49; O, 19.16%; IR  $\nu_{\max}$  (Nujol): 1765, 1615 et 1040  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.48 (5H, m) H arom; 7.12 (4H, m) H arom; 6.66 (1H, s) H arom; 6.38 (1H, s) H arom; 5.90 (2H, s) OCH<sub>2</sub>O; 5.10 (2H, s) CH<sub>2</sub> benzylique; 4.53 (1H, dd,  $J = 6$  Hz) H aliph; 4.20 à 3.88 (2H, m) H aliph: 2.93 et 2.70 à 2.46 (4H, m) H aliph.

**(Benzyloxy-4 phényl)-1-r bis-hydroxyméthyl l-2-t,3-c méthylènedioxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène 9**

Dans un tricol de 100  $\text{cm}^3$  équipé d'un septum, d'une ampoule à addition et d'une garde de silicagel, on introduit sous azote de l'hydrure d'aluminium et de lithium (1.44 g, 37.9 mmol) dans du THF sec (25  $\text{cm}^3$ ). La suspension obtenue est agitée, refroidie à 0° et dégazée par barbotage d'azote pendant 10 min. Par l'intermédiaire de l'ampoule, on ajoute la lactone 8 (2 g, 4.83 mmol) en suspension dans du THF sec (30  $\text{cm}^3$ ). On laisse revenir à TA et on agite encore pendant 3 h. Après refroidissement à 0°, on décompose le milieu réactionnel par de l'acétate d'éthyle (8.7  $\text{cm}^3$ ) puis par une solution saturée de chlorure d'ammonium (8  $\text{cm}^3$ ). On laisse revenir à TA et le solide gris formé est extrait avec de l'éthanol bouillant (3  $\times$  100  $\text{cm}^3$ ). Les phases organiques sont évaporées sous PR et l'huile obtenue donne, par trituration en présence d'eau distillée, un solide blanc qui est filtré et séché sous vide (1.78 g, 88.1%),  $F = 143\text{--}155^\circ$  (MeOH aqueux). Calc C, 74.62; H, 6.26; O, 19.11; Tr C, 74.64; H, 6.13; O, 19.06%; IR  $\nu_{\max}$  (KBr): 3380, 1610, 1575 et 1040  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN (DMSO),  $\delta$  7.46 (5H, m) H arom; 7.06 (4H, m) H arom; 6.70 (1H, s) H arom; 6.15 (1H, s) H arom; 5.90 (2H, s) OCH<sub>2</sub>O; 5.11 (2H, s) CH<sub>2</sub> benzylique;

4.50 (2H, m) OH; 3.92 (1H, d,  $J = 9$  Hz) H aliph; 3.76 à 3.0 (4H, m) CH<sub>2</sub>O; 2.96 à 2.40 (2H, m) H aliph; 2.16 à 1.46 (2H, m) H tert.

**(Benzyloxy-4 phényl)-1-r bis-méthanesulfonyloxyméthyl l-2-t,3-c méthylènedioxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène 10**

Dans un tricol de 50  $\text{cm}^3$  équipé d'une agitation magnétique, d'une arrivée de gaz, d'une garde de silicagel et d'une ampoule à addition, on dissout le diol 9 (1.78 g, 4.25 mmol) dans de la pyridine anhydre (17  $\text{cm}^3$ ) et on ajoute quelques cristaux de diméthylamino-4 pyridine comme catalyseur. On refroidit à -10°, sous azote, et on ajoute goutte à goutte le chlorure de méthanesulfonyle (3.99 g, 34.8 mmol). On agite pendant 2 h 30, la température ne devant jamais dépasser +5°. En fin de réaction, le mélange réactionnel est versé sur de la glace pilée et laissé 2 h au réfrigérateur. Le solide formé est filtré et rincé abondamment à l'eau distillée. Après séchage sous PR, on obtient le bis-méthanesulfonate 10 brut (2.38 g, 97.5%),  $F = 180\text{--}188^\circ$ . Par recristallisation dans le mélange chloroforme/éthanol, on obtient un solide,  $F = 181\text{--}190^\circ$ . SM Calc 574.1331; Tr 574.1339; IR  $\nu_{\max}$  (Nujol): 1610 et 1335  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.40 (5H, m) H arom; 7.0 (4H, m) H arom; 6.60 (1H, s) H arom; 6.18 (1H, s) H arom; 5.85 (2H, s) OCH<sub>2</sub>O; 5.05 (2H, s) CH<sub>2</sub> benzylique; 4.30 (4H, m) H aliph; 4.10 (1H, m) H aliph; 3.05 (3H, s) SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 2.95 (3H, s) SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 2.85 (2H, s) H aliph.

**(±)-O-Benzyl atténol 11**

Dans un tricol de 250  $\text{cm}^3$  équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une entrée de gaz, on introduit de l'hydrure d'aluminium et de lithium (2.36 g, 62.1 mmol) dans du THF sec (90  $\text{cm}^3$ ). La suspension est agitée, refroidie à 0° et dégazée par barbotage d'azote pendant 10 min. On maintient à 0° et on ajoute, en une seule fois, du bis-méthanesulfonate 10 (2.37 g, 4.13 mmol). Après avoir agité à TA pendant 30 min on porte à reflux du THF pendant 4 h, puis on refroidit dans la glace. L'hydrure est décomposé par addition de glace pilée, le milieu réactionnel est acidifié par HCl 2N jusqu'à dissolution des sels d'aluminium et extrait par de l'éther (4  $\times$  50  $\text{cm}^3$ ). Les phases organiques sont rassemblées, lavées (successivement avec HCl 2N, eau distillée, NaOH N et eau distillée), séchées (MgSO<sub>4</sub>) et évaporées. L'huile incolore obtenue est reprise par le minimum de chloroforme et l'addition lente de méthanol provoque la formation d'un solide blanc (1.08 g, 67.9%) qui est recristallisé dans le mélange chloroforme/méthanol, avec  $F = 107\text{--}109^\circ$ . Calc C, 80.79; H, 6.78; Tr C, 80.53; H, 6.76%. IR  $\nu_{\max}$  (Nujol): 1610, 1260 et 1040  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.40 (5H, m) H arom; 6.98 (4H, m) H arom cycle (C); 6.52 (1H, s) H arom (5); 6.15 (1H, s) H arom (8); 5.80 (2H, s) OCH<sub>2</sub>O; 5.07 (2H, s) CH<sub>2</sub> benzylique; 3.40 (1H, d,  $J = 10$  Hz) H aliph (1); 2.66 (2H, m) H aliph (4); 1.8 à 1.2 (2H, m) H aliph (2 et 3); 1.04 (3H, d,  $J = 6$  Hz) CH<sub>3</sub>; 0.86 (3H, d,  $J = 6$  Hz) CH<sub>3</sub>.

**(±)-Atténol 1**

Dans une bombe à hydrogénation de 250  $\text{cm}^3$ , on dissout de l'O-benzyl atténol 11 (0.3 g, 0.7 mmol) dans de l'acétate d'éthyle (8  $\text{cm}^3$ ). On ajoute du Pd/C à 5% comme catalyseur (0.2 g), et une goutte d'acide perchlorique. La bombe est reliée à un appareil de Parr et le système est purgé avec de l'hydrogène. L'hydrogénation est conduite pendant 18 h à TA, sous une pression de 5 atmosphères. Le catalyseur est éliminé par double filtration sur papier. Après avoir été lavé à l'eau distillée et séché (MgSO<sub>4</sub>), l'acétate d'éthyle abandonné, par évaporation sous PR, le (±)-atténol 1 sous forme d'une poudre blanche (0.19 g, 82.6%),  $F = 159\text{--}164^\circ\text{C}$ . La recristallisation dans l'heptane donne un point de fusion de 161–164°C (Rdt = 72%). La littérature indique  $F = 165\text{--}166^\circ\text{C}$ .<sup>6</sup> Calc C, 77.00; H, 6.80; Tr C, 76.80; H, 6.92%; SM (m/e): 296, 240, 223, 210; IR  $\nu_{\max}$  (KBr): 3420, 1610, 1230 et 1040  $\text{cm}^{-1}$ ; UV  $\lambda_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 227, 285 et 294 nm (log  $\epsilon$ : 4.05, 3.80, 3.73); RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  6.91 (2H, m,  $J_{6-5} = J_{3-2} = 8.5$  Hz) H arom (3' et 5'); 6.69 (2H, m,  $J_{6-5} = J_{3-2} = 8.5$  Hz) H arom (2' et 6'); 6.46 (1H, d,  $J_{5-4} = 1.2$  Hz) H arom (5); 6.06 (1H, d,  $J_{8-1} = 1.0$  Hz) H arom (8); 5.74 (2H, dd,  $J = 1$  Hz) OCH<sub>2</sub>O; 3.32 (1H, m,  $J_{1-2} = 10$  Hz,  $J_{1-8} = 1.0$  Hz,  $J_{1-4ax} = 2$  Hz) H (1); 2.65 (1H, m, A de ABX,  $J_{ABX-ax} = -15.5$  Hz,  $J_{4eq-3} = 4$  Hz) H (4eq); 2.51 (1H, m,  $J_{ABX-ax} = -15.5$  Hz,  $J_{4ax-5} = 1.2$  Hz,  $J_{4ax-1} = 2$  Hz,  $J_{4ax-3} = 11$  Hz) H (4ax); 1.55 (1H, m) H (3); 1.42 (1H, m,  $J_{2-1} = 10$  Hz,  $J_{2-3} = 10$  Hz,  $J_{2-Me} = 6$  Hz) H (2); 0.99 (3H, d,  $J = 6$  Hz) Me (3); 0.78 (3H, d,  $J = 6$  Hz) Me (2).

## REFERENCES

- <sup>1</sup>B. S. Joshi, K. R. Ravindranath et N. Viswanathan, *Experientia* **34**, 422 (1978).
- <sup>2</sup>F. Kohen, I. Maclean et R. Stevenson, *J. Chem. Soc., (C)* 1775 (1966).
- <sup>3</sup>R. Stevenson et J. R. Williams, *Tetrahedron* **33**, 2913 (1977).
- <sup>4</sup>E. Brown, R. Dhal et J. -P. Robin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun* 557 (1978).
- <sup>5</sup>E. Brown, R. Dhal et J. -P. Robin, *Tetrahedron Letters* 733 (1979).
- <sup>6</sup>B. S. Joshi, N. Viswanathan, V. Balakrishnan, D. H. Gawad et K. R. Ravindranath, *Tetrahedron* **35**, 1665 (1979).
- <sup>7</sup>N. J. Cartwright et D. R. Haworth, *J. Chem. Soc.* 535 (1944).
- <sup>8</sup>Le spectre de RMN de l'atténuel a été effectué sur un appareil Bruker 360 MHz (référence interne HMDS) à transformée gaussienne. Nous remercions la Société Rhone-Poulenc.
- <sup>9</sup>N. W. Bristow, *J. Chem. Soc.* 513 (1957).