

SYNTHESES TOTALES ET ETUDES DE LIGNANES BIOLOGIQUEMENT ACTIFS—6

SYNTHESES TOTALES DE LA (±)-ISO-β-PELTATINE ET DE SES ANALOGUES†

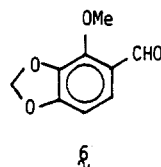
MICHEL LORIOT, JEAN-PIERRE ROBIN et ERIC BROWN*

Laboratoire de Synthèse organique, E.R.A. No. 070394, Faculté des Sciences, Route de Laval,
 B.P. 535, 72017 Le Mans Cedex, France

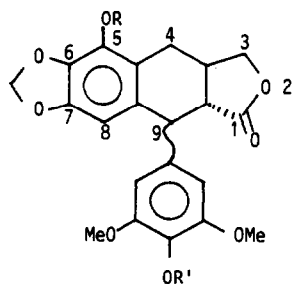
(Received in France 30 March 1983)

Abstract—2-Benzyloxyperonal **15**, a key intermediate in our synthesis of (±)-iso-β-peltatin **7**, was obtained by bromination of 4-hydroxy-1,3-benzodioxole **12**, followed by treatment with (i) excess n-BuLi, (ii) N-methylformanilide, (iii) HCl/H₂O, and (iv) benzyl chloride/K₂CO₃. The aromatic aldehydes **15** and **6** were subsequently transformed into the corresponding β-(2-alkoxy-3,4-methylenedioxybenzyl)-γ-butyrolactones **19** and **29**, respectively. α-Hydroxyalkylation of **19** with 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde **20**, followed by cyclisation and hydrogenolysis afforded (±)-iso-β-peltatin **7** in good yield. Similarly, α-hydroxyalkylation of **29** with **20** and syringaldehyde **21**, followed by cyclisation, afforded good yields of (±)-iso-β-peltatin O-methyl ether **5** and (±)-iso-α-peltatin O-methyl ether **8**, respectively.

Les structures des peltatines α et β, respectivement **1** et **2**, ont été proposées par Hartwell¹ et confirmées plus tard par Klemm.² Ces deux composés ont été isolés de *Podophyllum peltatum* (Podophylle).³ L'éther méthylique **3** de la β-peltatine a été isolé plus récemment de la plante mexicaine *Bursera fagaroides*.⁴ Les peltatines **1** et **2** sont des lignanes connus comme étant cytotoxiques et antitumoraux.⁵ Ces composés se caractérisent par une jonction lactone trans (peltatine "A"),¹ le substituant phényle étant pseudo-axial.



le substituant phényle est pseudo-équatorial. Nous avons ainsi préparé l'éther méthylique **5** de la (±)-iso-β-peltatine, la (±)-iso-β-peltatine **7** et l'éther méthylique **8** de la (±)-iso-α-peltatine.



- | | |
|--|-----------------------------|
| 1, R = R' = H ; H-9β
(α-peltatine) | 5, R = R' = Me ; H-9α |
| 2, R = H ; R' = Me ; H-9β
(β-peltatine) | 7, R = H ; R' = Me ; H-9α |
| 3, R = R' = Me ; H-9β | 8, R = Me ; R' = H ; H-9α |
| 4, R = R' = Me ; Δ ^{3a,4} Δ ^{9,9a} | 23, R = Bz ; R' = Me ; H-9α |

Bz = - CH₂C₆H₅

En 1968, Klemm^{2,6} propose une synthèse de l'éther méthylique **4** de la déshydro β-peltatine basée sur une réaction de Diels et Alder intramoléculaire effectuée sur le triméthoxy-3,4,5 phénylpropionate de trans méthoxy-2 méthylènedioxy-3,4 cinnamyle.

En 1981, Das⁷ publie une synthèse de l'éther méthylique **5** de la (±)-iso-β-peltatine, qui fait intervenir une addition de Michael sur le buténolide du propylène dithioacétal dérivé de l'aldéhyde crow-eacinique **6**.

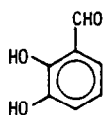
De même que pour celui de Das, le schéma de synthèse que nous allons décrire permet d'accéder aux composés de la série iso, c'est-à-dire dans lesquels

(±)-Iso-β-peltatine **7**

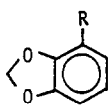
Par méthylation du dihydroxy-2,3 benzaldéhyde **9** à l'aide de CH₂Br₂ et en présence de K₂CO₃ et de CuO,⁸ suivie d'une oxydation de Baeyer-Villiger⁹ du composé **10** intermédiaire, réalisée au moyen d'acide m-chloroperbenzoïque, on obtient le formiate **11** à l'état brut, lequel est saponifié par la potasse alcoolique pour donner l'hydroxy-4 benzodioxole-1,3 **12**. Ce dernier composé est traité par le brome en présence de trifluoroacétate d'argent dans le chloroforme,¹⁰ ce qui fournit sélectivement l'o-bromophénol **13**, lequel est ensuite traité par un excès de n-butyllithium dans un mélange éther/hexane à reflux. L'organolithien ainsi préparé est traité par de la N-méthylformanilide dans l'éther à chaud et après hydrolyse acide,¹¹ on obtient l'hydroxy-2 pipéronal **14**, composé nouveau qui constitue un intermédiaire-

†Partie 5. M. Loriot, E. Brown et J.-P. Robin, *Tetrahedron* **39**, 2795 (1983).

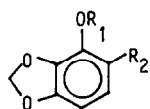
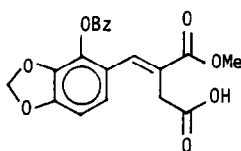
clé dans notre synthèse. Le benzyloxy-2 pipéronal **15**, obtenu par benzylation¹² de **14** est condensé sur le succinate de méthyle, en présence de méthylate de sodium dans le méthanol,¹³ ce qui fournit l'hémiester insaturé **16** avec un rendement de 75%. Le sel de potassium de **16** est réduit à chaud par un très large excès de borohydrure de calcium préparé *in situ*. Après hydrolyse du milieu réactionnel, la lactone **17** est isolée avec un rendement de 63%. L'(hydroxy-2 pipéronyl) lactone **18**, obtenue par hydrogénation catalytique de **17**, est ensuite benzylée,¹⁴ ce qui donne le composé huileux **19**. L'énolate lithien de la lactone **19** (préparé en utilisant l'hexaméthyldisilylamidure de lithium comme agent alcalin¹⁵), est immédiatement traité par le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde **20**. Après neutralisation du mélange réactionnel, la lactone trans-disubstituée **22** est obtenue avec un rendement de 71%, sous forme d'un mélange amorphe de deux composés épimères au niveau de la fonction alcool.



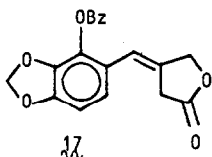
9



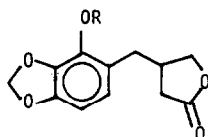
10, R = CHO
 11, R = OCOH
 12, R = OH

13, R₁ = H ; R₂ = Br14, R₁ = H ; R₂ = CHO15, R₁ = Bz ; R₂ = CHO

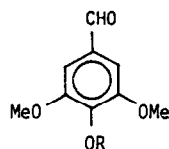
16



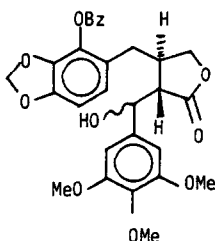
17



18 R = H
 19 R = Bz



20 R = Me
 21 R = H



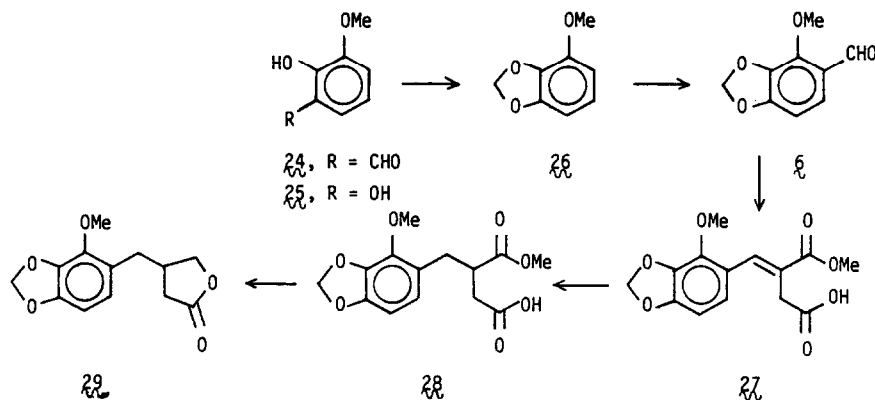
22a et b

Le mélange des deux alcools **22** est traité par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le chlorure de méthylène, ce qui fournit un composé cyclisé unique **23**, F = 261–262° avec un rendement de 88%. L'hydrogénolyse de la fonction éther benzylique de **23** est réalisée dans l'acétate d'éthyle, en présence de Pd/C à 10%. La (±) - iso - β - peltatine **7**, F = 266–271° est ainsi obtenue avec un rendement de 80%.

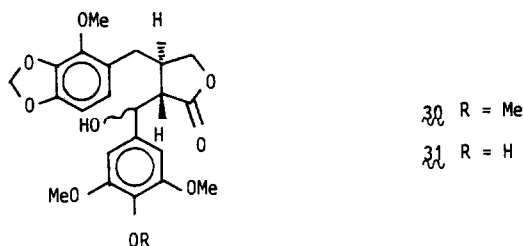
Ether méthylique 5 de la (±)-iso-β-peltatine

L'intermédiaire-clé est l'aldéhyde croweacinique **6**, lequel a été préparé de la façon suivante. Par oxydation de Dakin¹⁶ de l'o-vanilline **24**, suivie de méthylation⁸ du diphenol **25** intermédiaire, on obtient le méthoxy-4 benzodioxole-1,3 **26**. Ce dernier est formylé par une réaction de Vielsmeier-Haack faisant intervenir la N-méthylformanilide et l'oxychlorure de phosphore,^{9,17} ce qui conduit au composé **6** (Rdt = 50%).¹⁸ L'aldéhyde **6** est condensé sur le succinate de méthyle, ce qui fournit l'hémiester insaturé cristallisé **27** (Rdt = 95%), lequel est ensuite hydrogéné catalytiquement pour conduire à l'hémiester **28** (Rdt = 84%). La lactone **29** (liquide) est obtenue avec un rendement de 90% par réduction du sel de potassium de **28**, au moyen de borohydrure de calcium.

L'hydroxyalkylation de **29** par le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde **20** est conduite comme pour le composé **19** et l'hydrolyse acide fournit le mélange des



deux alcools épimères **30** avec un rendement de 67% après chromatographie et cristallisation. Ce mélange, traité par l'acide trifluoroacétique dans le chlorure de méthylène, conduit à l'éther méthylique **5** de l'iso- β -peltatine, F = 236–238° (CH₂Cl₂/Et₂O), avec un rendement de 71%.



Ether méthylique **8** de la (\pm)-iso- α -peltatine

La lactone **29** est hydroxyalkylée de la même façon que le composé **19**, en utilisant le phénate de lithium du syringaldéhyde **21** dans un mélange benzène/hexane/HMPT. Après hydrolyse acide, on obtient le mélange de deux phénols alcools épimères **31**, avec un rendement de 65% après purification. Par cyclisation réalisée en présence de TFA dans CH₂Cl₂, le mélange des deux alcools **31** fournit un composé unique, l'éther méthylique **8** de la (\pm)-iso- α -peltatine, F = 256–257°, avec un rendement de 82%.

CONCLUSION

Nous avons réalisé des synthèses totales de la (\pm)-iso- β -peltatine **7** et de deux de ses analogues, avec des rendements globaux supérieurs à 15%, calculés à partir d'aldéhydes aromatiques simples, tels que l'hydroxy-2 pipéronal **14** (dont nous décrivons ici la première synthèse).

Les isopeltatines ont été obtenues en utilisant une version modifiée du schéma réactionnel de synthèse des aryltétralines lactoniques, précédemment mis au point dans notre laboratoire (*cf* Partie 5 de cette série), les modifications apportées ayant été rendues nécessaires du fait de la présence d'une fonction phénol dans certaines des molécules recherchées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Infrarouge (IR) appareil, Perkin-Elmer 297. Résonance magnétique nucléaire (RMN) appareils, 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 F₂₅₄ (Merck); plaques MK 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 saturée de NaCl (10 à 20 cm³). Après séchage de la phase organique sur MgSO₄ sec, le solvant est éliminé sous pression réduite au rotavapor. Abréviations: PR, pression réduite; TA, température ambiante (15–25°); DMF, diméthylformamide; DMSO, diméthylsulfoxyde; HMPT, hexaméthylphosphorotriamide.

Dihydroxy-2,3 benzaldéhyde **9**

Ce composé est préparé selon la littérature.⁸ Dans un réacteur de 2 l équipé d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant, on chauffe à reflux une solution d'o-vanilline **24** (250 g, 1.64 mol) dans l'acide acétique (1 l) et l'acide bromhydrique à 48% (300 cm³). Après 8 h de reflux, on évapore à sec sous PR et le solide noir obtenu est extrait au soxhlet, avec de l'éther. Après séchage (MgSO₄) et évaporation du solvant (PR), le résidu solide marron est recristallisé dans du benzène pour donner le diphenol **9** pur (95 g, 42%). Le rendement et le point de fusion (105–107°) sont en accord avec ceux de la lit.^{8,19} IR (nujol) (cm⁻¹): 3330, 1655, 1615, 1590, 1350, 1235.

Méthylènedioxy-2,3 benzaldéhyde **10**

Dans un tricol de 1 l équipé d'une entrée de gaz, d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique efficace, on introduit du dihydroxy-2,3 benzaldéhyde **9** (20 g, 145 mmol), du carbonate de potassium (60 g, 434 mmol), de l'oxyde cuivrique (0.68 g, 8.6 mmol) et du DMF sec (300 cm³). Le système est purgé avec de l'azote. On agit énergiquement et on ajoute du bromure de méthylène (75.64 g, 434 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 7 h puis évaporé à sec sous PR. On ajoute de la glace pilée (200 g) et la suspension est extraite à l'éther (6 × 120 cm³). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse de potasse à 5% (2 × 20 cm³), de l'eau distillée, séchées (MgSO₄) et évaporées. L'huile obtenue, abandonnée une nuit au réfrigérateur, cristallise entièrement (18.2 g, 84%). Le produit est homogène en CCM. Le rendement et le point de fusion (33°) sont en accord avec la littérature.^{8,20} Le composé obtenu est d'une pureté suffisante pour être utilisé tel quel dans la réaction suivante. IR (Nujol) (cm⁻¹): 1685, 1630, 1600, 1230, 1050. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 10.03 (1H, s) CHO; δ 7.28 (1H, dd, J \approx 3 Hz, 7 Hz) H arom; δ 6.96 (2H, m) H arom; δ 6.11 (2H, s) OCH₂O.

Hydroxy-4 benzodioxole-1,3 **12**

Dans un ballon de 250 cm³, on agit magnétiquement du méthylènedioxy-2,3 benzaldéhyde **10** (10 g, 66 mmol) en solution dans du chlorure de méthylène sec (170 cm³). On ajoute de l'acide m-chloroperbenzoïque purifié (20.7 g, 120 mmol) et on chauffe à reflux pendant 36 h. Après

refroidissement, le solvant est évaporé sous PR. Le solide est repris par de l'acétate d'éthyle (150 cm³), lavé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ jusqu'à la fin de l'effervescence. Les eaux de lavage sont réextraites à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées (solution saturée de NaCl puis eau distillée), séchées (MgSO₄) et évaporées. Le formiate brut **11** est dissous dans du méthanol (20 cm³) et saponifié, sous azote, pendant 1 h 30 min à TA par un léger excès de solution aqueuse de potasse à 10%. Après évaporation du méthanol sous PR à TA, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 fois) et, après séchage (MgSO₄) et évaporation, les phases organiques abandonnent le phénol **12** pur (CCM) (5.98 g, 74%). Celui-ci est mis en solution dans du chlorure de méthylène et chromatographié sous pression sur gel de silice (15 g). L'élution au chlorure de méthylène fournit, après évaporation sous PR, le phénol **12** pur (CCM) (5.98 g, 65%). Le point de fusion (62–65°) est en accord avec la littérature.²¹ IR (Nujol) (cm⁻¹): 3280, 1635, 1625, 1615, 1500, 1060. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 6.85 à 6.35 (3H, m) H arom; δ 5.88 (2H, s) OCH₂O; δ 5.35 (1H, s) H phénolique.

Bromo-5 hydroxy-4 benzodioxole-1,3 13

Le mode opératoire s'inspire de celui utilisé par Janssen pour halogéner les éthers aromatiques.¹⁰ Dans un ballon de 1 l muni d'une ampoule à addition, on agite magnétiquement à TA un mélange d'hydroxy-4 benzodioxole-1,3 **12** (9 g, 65 mmol) et de trifluoroacétate d'argent (15.85 g, 71.7 mmol) dans du chloroforme sec (430 cm³). On ajoute alors goutte à goutte, en 45 min, une solution de brome (12.52 g, 78.2 mmol; préalablement lavé par H₂SO₄ concentré) dans du chloroforme sec (220 cm³). On agite encore 30 min à TA après la fin de l'addition, puis le précipité est filtré et le filtrat lavé avec une solution saturée de NaCl, séché (MgSO₄) et évaporé (PR). On obtient le dérivé monobromé à l'état brut, sous forme d'un solide gris (rendement quantitatif) qui est chromatographié, en solution dans du chlorure de méthylène, sur gel de silice (60 g). L'élution au moyen de ce même solvant suivie d'évaporation sous PR fournit le bromophénol **13** attendu (13.9 g, 98%). F = 133.5–134° (CH₂Cl₂). Calc (C₇H₅O₃Br) C, 38.74; H, 2.32; O, 22.11. Tr C, 38.59; H, 2.34; O, 22.36%. IR (KBr) (cm⁻¹): 3330, 1630, 1610, 1465, 1310, 1265, 1060. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 6.94 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 6.37 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 5.98 (2H, s) OCH₂O; δ 5.28 (1H, s) H phénolique.

Hydroxy-2 pipéronal 14

Le mode opératoire s'inspire de Hunig et Schwarz.¹¹ Dans un tricol de 250 cm³ muni d'un réfrigérant, d'une entrée de gaz, d'une ampoule à addition et d'une agitation magnétique, on dissout, sous azote, du n-butyllithium en solution dans l'hexane à 1.6 M (31.68 cm³, 50 mmol) dans de l'éther sec (30 cm³). On ajoute, à TA, du bromo-5 hydroxy-4 benzodioxole-1,3 **13** (5 g, 23 mmol) en solution dans de l'éther sec (50 cm³). On agite à reflux pendant 1 h 45 min et on ajoute goutte à goutte une solution de N-méthyl-formanilide distillée (3.73 g, 27.6 mmol) dans de l'éther sec (25 cm³). On agite à nouveau à reflux pendant 45 min. L'hydrolyse est effectuée en versant le mélange réactionnel dans HCl 6N glacé. L'extraction à l'éther, suivie de séchage (MgSO₄) et d'évaporation sous PR des phases organiques, donne un solide rouge sombre (5 g) qui est dissous dans un mélange chlorure de méthylène-pentane (80:20) et chromatographié sur gel de silice (100 g). L'élution avec ce même mélange de solvants, suivie d'évaporation fournit un solide blanc (1.8 g, 47%) homogène en CCM, F = 115–116°, aiguilles (MeOH aqueux). Calc (C₈H₆O₄) C, 57.83; H, 3.64; O, 38.52. Tr C, 57.92; H, 3.75; O, 38.47%. IR (KBr) (cm⁻¹): 1655, 1490, 1460, 1275, 1060. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 10.88 (1H, s) H phénolique; δ 9.68 (1H, s) H aldéhydique; δ 7.24 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 6.64 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 6.18 (2H, s) OCH₂O.

Benzoyloxy-2 pipéronal 15

Ce composé est préparé selon la méthode de Bristow.¹² Dans un tricol de 50 cm³ muni d'un réfrigérant et d'un septum, on agite magnétiquement de l'hydroxy-2 pipéronal **14** (1.6 g, 9.6 mmol), du K₂CO₃ (1.46 g, 10.6 mmol) et du NaI (0.06 g, 0.38 mmol) dans de l'éthanol à 95% (20 cm³). Par l'intermédiaire du septum, on introduit à la seringue du chlorure de benzyle (1.42 g, 11.2 mmol) et on chauffe au reflux de l'éthanol pendant 16 h. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau distillée (20 cm³) et l'éthanol est évaporé sous PR. Le résidu est alors versé dans un mélange de glace et de NaOH 2N et le tout est abandonné pendant 2 h au réfrigérateur. Le solide formé est filtré sur verre fritté (2.13 g, 97%), F = 70–71.5° (éther), homogène en CCM. Calc (C₁₅H₁₂O₄) C, 70.3; H, 4.72; O, 24.97. Tr C, 70.45; H, 4.80; O, 24.88%. IR (KBr) (cm⁻¹): 1675, 1615, 1590, 1275, 1030. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 10.08 (1H, s) H aldéhydique; δ 7.44 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 7.35 (5H, m) H arom; δ 6.61 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 6.05 (2H, s) OCH₂O; δ 5.39 (2H, s) CH₂ benzylique.

Acide (benzyloxy-2 méthylènedioxy-3,4 phényl)-4 méthoxycarbonyl-3 butène-3 oïque 16

Dans un tricol de 50 cm³ équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz, d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, on dissout sous azote du sodium fraîchement coupé (0.4 g, 17.5 mmol) dans du méthanol distillé (15 cm³) sur du méthylate de sodium. La majeure partie du méthanol (11 cm³) est distillée et le milieu réactionnel chauffé au bain d'huile à 40°. On ajoute alors rapidement une solution de benzyloxy-2 pipéronal **15** (3 g, 11.7 mmol) et de succinate de méthyle (3.42 g, 23.4 mmol) dans du méthanol sec (6.5 cm³), à une température telle que l'on ait une solution homogène. On laisse sous agitation 6 h à reflux du solvant, puis le mélange est refroidi à TA et la majeure partie du solvant est évaporée sous PR. Après addition d'eau (100 cm³) et lavage à l'éther (3 fois), la solution est acidifiée par HCl 6N et extraite avec du benzène. Après traitement habituel des phases organiques rassemblées, on isole une huile jaune très visqueuse qui cristallise dans l'éther (3.26 g, 75%), F = 120–122° (AcOEt). SM M⁺ calc (C₂₀H₁₈O₇): 370.1052. Tr 370.1053. IR (KBr) (cm⁻¹): 1730, 1710, 1620, 1470, 1250, 1205, 1070, 1040. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 8.10 (1H, s) H vinylique; δ 7.46 (5H, m) H arom; δ 6.91 (1H, d, J ≈ 9 Hz) H arom; δ 6.66 (1H, d, J ≈ 9 Hz) H arom; δ 6.06 (2H, s) OCH₂O; δ 5.33 (2H, s) CH₂ benzylique; δ 3.88 (3H, s) CH₃; δ 3.53 (2H, s) CH₂ aliph.

(Benzyloxy-2 méthylènedioxy-3,4 benzylidène)-4 dihydro-3H-furanne-2 17

Dans un ballon de 500 cm³, on dissout de l'hémiester insaturé **16** (3.5 g, 9.46 mmol) dans une solution aqueuse de potasse 2N (4.7 cm³). Le pH est ajusté à 7–7.5 (HCl N) et la solution est évaporée sous PR. L'huile résiduelle est reprise par de l'éthanol (210 cm³), agitée magnétiquement et additionnée de CaCl₂ pulvérulent (10.5 g, 94.6 mmol). On adapte une ampoule à addition, un réfrigérant et on purge l'appareil avec de l'azote. On ajoute goutte à goutte du NaBH₄ (5.72 g, 157.35 mmol) en solution dans un mélange de potasse aqueuse 2.5 M (7 cm³) et d'éthanol (7 cm³). La température s'élève rapidement, au point de provoquer un léger reflux de l'éthanol. La température est ensuite maintenue à 50° pendant 1 nuit. Après refroidissement dans la glace, le milieu réactionnel est additionné d'HCl 6N refroidi à -20°, jusqu'à pH 1. L'éthanol est évaporé sous PR et le résidu aqueux est extrait au chlorure de méthylène. Après traitement habituel des phases organiques, on obtient un solide jaune-vert qui est recristallisé dans l'éther (1.92 g, 63%), F = 105–106.5° (cristaux jaunes, AcOEt/Et₂O). Calc (C₁₅H₁₆O₅) C, 70.36; H, 4.97; O, 24.66. Tr C, 70.34; H, 5.18; O, 24.60%. IR (Nujol) (cm⁻¹): 1770, 1610, 1455, 1330, 1260. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 7.43 (5H, s) H arom; δ 6.75 à 6.56 (3H, m) H arom et H vinylique; δ 6.05 (2H, s) OCH₂O; δ

5.28 (2H, s) CH₂ benzylique; δ 4.98 (2H, m) CH₂ aliph; δ 3.31 (2H, m) CH₂ aliph.

(Hydroxy-2 méthylènedioxy-3,4 benzyl)-4 dihydro - 3H - furanone - 2 18

Dans une bombe à hydrogène de 250 cm³, on dissout la lactone insaturée **17** (2.37 g, 7.31 mmol) dans l'acétate d'éthyle (40 cm³). On ajoute du Pd/C à 5% (0.7 g) comme catalyseur, la bombe est reliée à un appareil de Parr et le système purgé avec de l'hydrogène. L'hydrogénation est conduite à TA pendant 18 h sous une pression de 5 atmosphères. Le catalyseur est éliminé par double filtration sur papier et le solvant est évaporé sous PR. L'huile brute obtenue est mise en solution dans du chlorure de méthylène et chromatographiée sur gel de silice (20 g). L'éluion est effectuée au moyen du mélange chlorure de méthylène-méthanol (99:1) et est suivie de l'évaporation des solvants. Le séchage sous PR provoque la prise en masse d'un solide blanc, homogène en CCM (1.48 g, 86%), F = 88–91°. Calc (C₁₂H₁₂O₃) C, 61.01; H, 5.12; O, 33.86. Tr C, 60.76; H, 5.31; O, 33.87%. IR (Nujol) (cm⁻¹): 3350, 1760, 1630, 1470, 1055, 1020. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 6.64 (1H, d, J = 7.5 Hz) H arom; δ 6.47 (1H, d, J = 7.5 Hz) H arom; δ 6.16 (2H, s) OCH₂O; δ 4.53 à 4.03 (2H, m) CO₂CH₂; δ 3.23 à 2.16 (5H, m) CH₂CO₂ et H aliph.

(Benzyloxy-2 méthylènedioxy-3,4 benzyl)-4 dihydro - 3H - furanone - 2 19

Dans un bicol de 25 cm³ équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'un septum, on dissout la lactone phénolique **18** (0.9 g, 3.81 mmol) dans de l'acétone anhydre (9 cm³). On ajoute K₂CO₃ (1.10 g, 8.0 mmol), NaI (0.02 g, 0.15 mmol) et, goutte à goutte à la seringue, du chlorure de benzyle distillé (1.06 g, 8.38 mmol). On porte au reflux de l'acétone pendant 16 h puis, après refroidissement et filtration des sels minéraux, le solvant est évaporé sous PR. L'huile jaune très mobile obtenue est mise en solution dans du chlorure de méthylène et filtrée sur une courte colonne de gel de silice (8 g). Après évaporation du solvant, on obtient une huile homogène en CCM (1.04 g, 84%). Calc (C₁₉H₁₈O₅) C, 69.92; H, 5.56. Tr C, 70.13; H, 5.63%. IR (film) (cm⁻¹): 1770 (large), 1625, 1470, 1370, 1060, 1020, 920. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 7.46 (5H, m) H arom; δ 6.58 (2H, s) H arom; δ 6.03 (2H, s) OCH₂O; δ 5.35 (2H, s) CH₂ benzylique; δ 4.41 à 3.88 (2H, m) CH₂ aliph; δ 2.85 à 2.05 (5H, m) CH₂ benzylique et H aliph.

(Benzyloxy-2 méthylènedioxy-3,4 benzyl)-4 [(triméthoxy-3,4,5 phényl) hydroxyméthyl]-3 dihydro - 3H - furanone - 2 22a et 22b

Dans un tricol de 100 cm³ équipé d'une agitation magnétique et balayé par un courant d'azote, on introduit de l'hexaméthylidisilylamine (2.34 g, 14.50 mmol). On refroidit à 0° et on ajoute, en agitant, du n-butyllithium en solution 1.6 M dans l'hexane (8.2 cm³, 13.12 mmol). A l'hexaméthylidisilylamidure de lithium ainsi préparé et maintenu à 0°, on ajoute très rapidement une solution de benzyloxy-2 pipéronyl lactone **19** (1 g, 3.06 mmol) et de triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde **20** (0.6 g, 3.058 mmol) dans du benzène sec (10 cm³). Après 3 min de réaction à 5–10°, on verse rapidement le mélange réactionnel, en agitant vigoureusement, dans HCl refroidi à –20°. La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite avec du chloroforme (4 × 50 cm³). Les phases organiques rassemblées sont soumises au traitement habituel pour fournir le mélange brut des deux alcools épimères **22** (1.53 g, 96%). Ce mélange est mis en solution dans du chlorure de méthylène et purifié sur une colonne de gel de silice (15 g) pour fournir, après évaporation sous PR un solide amorphe (1.14 g, 71.25%), F = 40–48°. SM M Calc (C₂₉H₃₀O₆), 522.1889. Tr 522.1884. IR (Nujol) (cm⁻¹): 3450, 1760 (large), 1590, 1320, 1230, 1120, 1060. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 7.45 (5H, s) H arom; δ 6.65 (1H, m) H arom; δ 6.60 à 6.33 (3H, m) H arom; δ 6.03 (2H, s) OCH₂O; δ 5.33 à 5.13 (3H,

m) CH₂ benzylique, H tert. (**22a**); δ 4.83 (1H, d, J = 9 Hz) H tert. (**22b**); δ 4.20 à 3.76 (11H, m) OCH₃ et H aliph; δ 2.85 à 2.23 (4H, m) CH₂ benzylique et H tert.

Benzyloxy-5 méthylènedioxy-6,7 (triméthoxy-3,4,5 phényl)-9 tétrahydro-3a, 4,9,9a naphtho [2,3-c] furanone-1 (3H) 23

[O-benzyl (±) - iso - β - peltatine]. Dans un tricol de 50 cm³ équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'une garde à silicagel, on agit sous azote pendant 6 h à TA, le mélange des deux alcools épimères **22** (1 g, 1.91 mmol) dans du chlorure de méthylène sec (20 cm³), en présence d'acide trifluoroacétique (4.36 g, 38.3 mmol). L'évaporation sous PR de l'acide et du solvant fournit un solide qui est recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène/éther (0.85 g, 88%), F = 261–263°. Calc (C₂₉H₂₈O₆) C, 69.03; H, 5.59; O, 25.37. Tr C, 68.37; H, 5.48; O, 25.15%. SM, M. Calc 504.1784. Tr 504.1781. IR (Nujol) (cm⁻¹): 1770, 1590, 1460, 1260, 1130, 1090, 985. IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 1782 (bande lactone). RMN (CDCl₃) (ppm): δ 7.5 (5H, m) H arom; δ 6.46 (2H, s) H arom cycle (C); δ 6.18 (1H, s) H arom (8); δ 5.99 (2H, m) OCH₂O; δ 5.38 (2H, s) CH₂ benzylique; δ 4.55 (1H, dd, J = 6 Hz, 7.5 Hz) H aliph (3); δ 4.20 à 3.90 (2H, m) H tert (9) et H aliph (3'); δ 3.88 (3H, s) OCH₃; δ 3.83 (6H, s) OCH₃; δ 3.36 à 3.0 et 2.66 à 2.30 (4H, m) CH₂ benzylique et H tert. RMN 360 MHz (CDCl₃) (ppm): δ 6.30 (2H, s) H arom; δ 6.03 (1H, d, J = 0.97 Hz) H (5); δ 5.84 (2H, d, J = 1.22 Hz) OCH₂O; δ 5.24 (2H, dd, J = 11.5 Hz) CH₂ benzylique; δ 4.44 (1H, dd, J_{3-3a} = 6 Hz; J_{3-3'} = 8 Hz) H (3); δ 3.94 (1H, d, J_{9-9a} = 11 Hz) H (9); δ 3.90 (1H, dd, J_{3a-3'} = 10 Hz; J_{3-3'} = 8 Hz) H (3'); δ 3.78 (3H, s) OCH₃; δ 3.74 (6H, s) OCH₃; δ 3.13 (1H, m) H (4); δ 2.40 (3H, m) H (4'), H (4a) et (9a).

Hydroxy-5 méthylènedioxy-6,7 (triméthoxy-3',4',5' phényl)-9 tétrahydro-3a,4,9,9a naphtho [2,3-c] furanone-1 (3H) 7

[(±) - iso - β - peltatine]. Dans un flacon à hydrogénation de 250 cm³, on introduit l'éther benzylique **23** (0.2 g, 0.396 mmol), de l'acétate d'éthyle (6 cm³) et du Pd/C à 10% (0.12 g) comme catalyseur. Le flacon est relié à un appareil de Parr et le système purgé avec de l'hydrogène. L'hydrogénation est conduite à TA pendant 18 h sous une pression de 5 bars, puis le Pd/C est filtré sur papier. Le phénol **7** attendu, insoluble dans l'acétate d'éthyle, est extrait par lavages successifs au moyen de chlorure de méthylène bouillant, lequel est évaporé sous PR, abandonnant un solide blanc homogène en CCM (0.131 g, 80%), F = 266–271°. Calc (C₂₂H₂₂O₆) C, 63.76; H, 5.35; O, 30.88. Tr C, 63.77; H, 5.16; O, 31.07%. SM, M. 414.1314. Tr 414.1325. IR (KBr) (cm⁻¹): 3275, 1782, 1630, 1595, 1480, 1435, 1245, 1125, 1025, 990. RMN (DMSO) (ppm): δ 9.7 à 9.4 (1H, m) H phénolique; δ 6.55 (2H, s) H arom cycle (C); δ 5.96 (2H, m) OCH₂O; δ 5.90 (1H, s) H arom (8); δ 4.73 à 4.46 (1H, m) H aliph (3); δ 4.18 à 3.93 (2H, m) H aliph (3') et H tert (9); δ 3.80 (6H, s) OCH₃; δ 3.76 (3H, s) OCH₃.

Dihydroxy-2,3 méthoxy-1 benzène 25

Ce composé est obtenu par oxydation de Dakin²² de l'o-vanilline **24** selon le mode opératoire de Surrey.¹⁶ Dans un réacteur de 2 l, on agit mécaniquement, sous azote, une suspension d'o-vanilline **24** (200 g, 1.31 mol) dans de la soude 2 N (655 cm³). Par l'intermédiaire d'une ampoule à addition, on ajoute avec précaution de l'eau oxygénée à 6% (930 cm³). La température doit être maintenue entre 40 et 45°. En fin d'addition, on laisse revenir à TA et on sature avec NaCl. Après extraction à l'éther, suivie de séchage (MgSO₄), et d'évaporation, on obtient une huile brune qui est distillée à 136–138° sous 15 mm de mercure. On recueille ainsi le diphenol **25** (140.2 g, 76%) sous forme d'une huile orange visqueuse. IR (film) (cm⁻¹): 3400, 1615, 1350, 1075. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 6.83 à 6.40 (3H, m) H arom; δ 6.29 (1H, s) H phénolique; δ 3.76 (3H, s) OCH₃.

Méthoxy-1 méthylènedioxy-2,3 benzène 26

Le mode opératoire s'inspire de celui de Smidrkal et Trojanek⁸ utilisé pour la préparation du méthylènedioxy-2,3 benzaldéhyde.

Dans un tricol de 500 cm³ équipé d'un réfrigérant et d'une arrivée de gaz, on introduit le dihydroxy-2,3 méthoxy-1 benzène **25** (15 g, 107 mmol), K₂CO₃ (44.35 g, 321 mmol), de l'oxyde cuivrique (0.51 g, 6.4 mmol) et du DMF sec (100 cm³). On place sous azote et on agite mécaniquement, de façon très énergique. On ajoute alors rapidement du dibromométhane (55.92 g, 321 mmol) et à nouveau du DMF sec (100 cm³). On porte à reflux pendant 8 h et on évapore à sec sous PR. On ajoute de la glace pilée (150 g) et la suspension obtenue est extraite à l'éther éthylique (6 × 50 cm³). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de potasse à 5% (2 × 25 cm³) et avec de l'eau distillée. La solution éthérée obtenue est séchée (MgSO₄) et évaporée sous PR, abandonnant une huile brune (14.5 g, 89%) qui cristallise au réfrigérateur. Ce produit brut est mis en solution dans le chlorure de méthylène puis est chromatographié sur gel de silice (50 g). L'élution avec le chlorure de méthylène fournit le produit attendu (12.4 g, 76%) dont le point de fusion (41–42°) est en accord avec la lit.²³ IR (KBr) (cm⁻¹): 1640, 1460, 1350, 1085. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 6.91 à 6.40 (3H, m) H arom; δ 5.91 (2H, s) OCH₂O; δ 3.86 (3H, s) OCH₃.

Méthoxy-2 méthylènedioxy-3,4 benzaldéhyde 6 (Croweacinaldéhyde)

Ce composé est préparé par réaction de Vilsmeier-Haack,^{9,24} selon le mode opératoire de Brownell et Weston.¹⁸ Dans un tricol de 250 cm³ muni d'un réfrigérant, d'une entrée de gaz et d'une agitation magnétique efficace, on ajoute, sous azote et en agitant, de l'oxychlorure de phosphore (62.91 g, 411 mmol) fraîchement distillé et de la N-méthylformanilide (55.51 g, 411 mmol). On laisse reposer pendant 30 mn puis on ajoute rapidement le méthoxy-1 méthylènedioxy-2,3 benzène **26** (25 g, 164 mmol). On chauffe à 100°, en agitant pendant 2 h, puis on laisse revenir à TA et on verse dans de la glace pilée (200 g). Le solide brut formé est filtré sur verre fritté et séché sous vide (rendement quantitatif). La recristallisation dans de l'éthanol absolu donne le produit **6** cherché (14.33 g, 48%), F = 99–101°. La littérature indique F = 103–104°. IR (Nujol) (cm⁻¹): 1665, 1615, 1595, 1075. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 10.00 (1H, s) H aldéhydique; δ 7.43 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 6.56 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 6.01 (2H, s) OCH₂O; δ 4.10 (3H, s) OCH₃.

Acide (méthoxy-2 méthylènedioxy-3,4 phényl)-4 méthoxycarbonyl-3 butène-3 oïque 27

Dans un tricol de 50 cm³ équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz, d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, on dissout, sous azote, dans du méthanol distillé (20 cm³) sur méthylate de sodium, du sodium fraîchement coupé (0.96 g, 41 mmol). Après dissolution, l'excès de méthanol est distillé afin d'obtenir un volume final de 10 cm³ que l'on porte à reflux. On dissout d'autre part, à chaud, du croweacinaldéhyde **6** (5 g, 27.7 mmol) dans du succinate de méthyle (8.11 g, 55.5 mmol) et du méthanol anhydre (15 cm³). Cette solution est ajoutée rapidement, à chaud, par l'intermédiaire de l'ampoule et l'on agite 6 h au reflux du méthanol. Après refroidissement, la majeure partie du solvant est évaporée à TA sous PR et l'huile obtenue est étendue avec de l'eau distillée (100 cm³), lavée avec de l'éther (3 fois) et acidifiée à pH 1 avec HCl 6N. Une partie de l'hémiester **27** prend en masse sous forme d'un solide jaune pâle qui est séparé et séché (3.82 g), tandis que la phase surnageante est extraite avec du benzène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄) et évaporées. On isole ainsi l'hémiester **27** brut (7.80 g en tout, 95%) sous forme d'une huile jaune que l'on soumet tel quel à l'hydrogénation. Une fraction de cet hémiester, après trituration dans l'éther et recristallisation dans l'acétate d'éthyle

a donné les caractéristiques physiques suivantes. F = 144–146.5°. Calc (C₁₄H₁₄O₇) C, 57.14; H, 4.79. Tr C, 57.18; H, 4.74%. IR (KBr) (cm⁻¹): 1720, 1705, 1645, 1625, 1605, 1470, 1050. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 10.35 (1H, s) H acide; δ 7.90 (1H, s) H, éthylénique; δ 6.81 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 6.52 (1H, d, J ≈ 8 Hz) H arom; δ 5.95 (2H, s) OCH₂O; δ 3.99 (3H, s) OCH₃ arom; δ 3.81 (3H, s) COOCH₃; δ 3.50 (2H, s) H aliph.

Acide (méthoxy-2 méthylènedioxy-3,4 phényl)-4 méthoxycarbonyl-3 butanoïque 28

Dans un flacon à hydrogénation de 250 cm³, on place de l'hémiester éthylénique **27** brut (5.68 g, 19.3 mmol) dans de l'acétate d'éthyle (100 cm³) et on ajoute du Pd/C à 10% (0.8 g) comme catalyseur. Le flacon est alors relié à un appareil de Parr, purgé avec de l'hydrogène pendant 10 min et l'hydrogénation est conduite pendant 7 h à TA sous une pression de 5 bars. Après élimination du catalyseur par double filtration sur papier, le solvant est évaporé sous PR pour fournir une huile incolore qui, par trituration dans l'éther abandonne l'hémiester **28** (4.78 g, 83%) cristallisé, F = 96–97.5° (éther/éther de pétrole). Calc (C₁₄H₁₆O₇) C, 56.75; H, 5.44; O, 37.80. Tr C, 56.94; H, 5.47; O, 37.52%. IR (KBr) (cm⁻¹): 1740, 1705, 1630, 1605, 1050. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 11.06 (1H, s) H acide; δ 6.58 (1H, d, J ≈ 9 Hz) H arom; δ 6.44 (1H, d, J ≈ 9 Hz) H arom; δ 5.91 (2H, s) OCH₂O; δ 3.98 (3H, s) OCH₃ arom; δ 3.63 (3H, s) COOCH₃; δ 3.30 à 2.23 (5H, m) H aliph.

(Méthoxy-2 méthylènedioxy-3,4 benzyl)-4 dihydro - 3H - furanone - 2 29

Dans un tricol de 500 cm³ équipé d'une agitation magnétique et d'une entrée de gaz, on agite de l'hémiester saturé **28** (7 g, 23.6 mmol) dans de l'éthanol (280 cm³) et on ajoute de la potasse (1.45 g, 26 mmol). Après dissolution complète, on ajoute du CaCl₂ pulvérulent (5.25 g, 47.3 mmol), on adapte une ampoule à addition et on refroidit le système à 0° tout en purgeant avec de l'azote. On ajoute alors goutte à goutte, en 45 min, une solution de NaBH₄ (3.57 g, 94.6 mmol) et de potasse (0.56 g) dans de l'eau distillée (20 cm³). On agite ensuite 5 h à TA, puis on refroidit à 0° et on acidifie par HCl 6N refroidi à -20°, jusqu'à clarification de la suspension. L'éthanol est alors évaporé sous PR et le résidu extrait au chlorure de méthylène. Après traitement habituel, les phases organiques abandonnent une huile jaune très visqueuse (rendement quantitatif) qui est mise en solution dans du chlorure de méthylène (50 cm³) et filtrée sur gel de silice (28 g). Après évaporation, il reste la lactone pure (5.29 g, 90%), sous forme d'une huile incolore homogène en CCM. SM M Calc (C₁₃H₁₄O₅) 250.0841. Tr 250.0840. IR (film) (cm⁻¹): 1775, 1630, 1605, 1465. RMN (CDCl₃) (ppm): δ 6.68 (1H, d, J ≈ 9 Hz) H arom; δ 6.55 (1H, d, J ≈ 9 Hz) H arom; δ 6.01 (2H, s) OCH₂O; δ 4.50 à 3.96 (2H, m) H aliph; δ 4.06 (3H, s) OCH₃ arom; δ 3.0 à 2.13 (5H, m) CH₂ benzylique, H tert et H aliph.

(Méthoxy-2 méthylènedioxy-3,4 benzyl)-4 [(triméthoxy-3',4',5' phényl) hydroxyméthyl]-3 dihydro - 3H - furanone - 2 30a et 30b

Dans un tricol de 100 cm³ équipé d'une agitation magnétique et balayé par un courant d'azote, on introduit de l'hexaméthylidisilylamine (4 cm³, 19 mmol). On refroidit à 0° en agitant et on ajoute du n-butyllithium en solution 1.6 M dans l'hexane (10 cm³, 16 mmol). A l'hexaméthylidisilylamide de lithium ainsi formé et maintenu à 0°, on ajoute très rapidement une solution de lactone **29** (1 g, 4 mmol) et de triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde **20** (0.78 g, 4 mmol) dans du benzène sec (15 cm³). Après 2 h 30 min de réaction à 0°, on verse rapidement le mélange, en agitant vigoureusement, dans HCl 6N refroidi à -20° (50 cm³). La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite avec du chloroforme (4 × 50 cm³). Les phases organiques rassemblées sont soumises au traitement habituel, ce qui donne le mélange brut des deux alcools épimères **30**

(1.44 g, 81%). Une chromatographie sur colonne de gel de silice (25 g) avec élution au chlorure de méthylène donne le mélange purifié des deux alcools **30** (1.19 g, 67%), $F = 53-58^\circ$. SM M Calc ($C_{23}H_{26}O_8$) 446.1576. Tr 446.1578. IR (Nujol) (cm^{-1}): 3475, 1760, 1690, 1620, 1590, 1120. RMN ($CDCl_3$) (ppm): δ 6.90 à 6.26 (4H, m) H arom; δ 5.96 (2H, m) OCH_2O ; δ 5.40 à 5.23 (1H, m) H tert (**30a**); δ 4.85 (1H, d, $J \approx 7.5$ Hz) H tert (**30b**); δ 4.23 à 3.66 (14H, m) OCH_3 et H aliph; δ 3.0 à 2.1 (4H, m) CH_2 benzylique et H tert.

Méthoxy-5 méthylènedioxy-6,7 (triméthoxy-3',4',5' phényl)-9 tétrahydro-3a,4,9,9a naphtho-[2,3-c] furanone-1 (3H) 5

(*Ether méthylique de la* (\pm) - *iso* - β - *peltatine*). Dans un bicol de 50 cm^3 équipé d'une agitation magnétique et placé sous azote, on agite à TA une solution du mélange cristallisé des deux alcools épimères **30** (0.88 g, 1.97 mmol) dans du chlorure de méthylène (18 cm^3) et on ajoute de l'acide trifluoroacétique (4.46 g, 39.46 mmol). Le mélange réactionnel est ainsi laissé sous agitation pendant 5 h à TA avant d'être évaporé. Par trituration dans l'éther de l'huile obtenue, il se forme des cristaux blancs du composé **5** attendu, lesquels sont filtrés et séchés (0.6 g, 71%), $F = 236-238^\circ$ (CH_2Cl_2/Et_2O). Calc ($C_{23}H_{24}O_8$) C, 64.47; H, 5.64; O, 29.87. Tr C, 64.41; H, 5.47; O, 29.79%. SM M Calc 428.1471. Tr 428.1470. IR (KBr) (cm^{-1}): 2900, 1780, 1590, 1470, 1120. IR ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 1782 (bande lactone). RMN ($CDCl_3$) (ppm): δ 6.50 (2H, s) H arom cycle (C); δ 6.18 (1H, s) H arom; δ 5.95 (2H, m) OCH_2O ; δ 4.60 (1H, dd, $J \approx 4.5$ Hz, 7.5 Hz) H aliph (3); δ 4.33 à 3.66 (2H, m) H tert (9) et H aliph (3'); δ 4.10 (3H, s) OCH_3 ; δ 3.90 (3H, s) OCH_3 ; δ 3.86 (6H, s) OCH_3 ; δ 3.43 à 2.33 (4H, m) CH_2 benzylique et H tert.

(Méthoxy-2 méthylènedioxy-3,4 benzyl)-4 [(diméthoxy-3',5' hydroxy-4' phényl) hydroxyméthyl]-3 dihydro - 3H - furanone - 2 31a et 31b

Dans un ballon de 50 cm^3 , placé sous courant d'azote, on dissout, sous agitation magnétique, du syringaldéhyde **21** (0.98 g, 5.4 mmol) dans un mélange de benzène sec (7 cm^3) et d'HMPT (3.5 cm^3). Après refroidissement à 0° , on introduit à la seringue du *n*-butyllithium en solution 1.4 M dans l'hexane (3.85 cm^3 , 5.4 mmol) et cette solution est maintenue à froid, sous agitation.

On introduit d'autre part dans un bicol de 100 cm^3 équipé d'une agitation magnétique et balayé par un courant d'azote, de l'hexaméthylsilylamine (6 cm^3 , 28.5 mmol) et, après refroidissement à 0° , du *n*-butyllithium en solution 1.4 M dans l'hexane (17.14 cm^3 , 24 mmol). A l'hexaméthylsilylamidure de lithium ainsi préparé et maintenu à 0° , on introduit rapidement une solution de lactone **29** (1.5 g, 6 mmol) en solution dans du benzène sec (7 cm^3). L'anion se forme instantanément et précipite. On ajoute alors rapidement à 0° le phénolate de lithium préparé ci-dessus. On laisse à TA sous agitation pendant 15 mn puis on hydrolyse en versant rapidement le mélange réactionnel dans de l'HCl 6N refroidi à -20° (100 cm^3). Le précipité formé est dissous dans du chlorure de méthylène pendant que la phase organique est séparée de la phase aqueuse. Celle-ci est extraite avec du chlorure de méthylène (3 \times 50 cm^3). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau distillée (5 \times 100 cm^3), séchées ($MgSO_4$) et évaporées (PR), ce qui donne le mélange brut des deux alcools épimères **31a** et **31b**. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (20 g) avec élution au chlorure de méthylène donne le mélange purifié des deux alcools **31** (1.52 g, 65%), $F = 62-67^\circ$. SM M Calc ($C_{22}H_{24}O_8$) 432.1420. Tr 432.1529. IR (Nujol) (cm^{-1}): 3480, 1785, 1615, 1520,

1210, 1115, 1095, 1045. RMN (DMSO) (ppm): δ 6.60 (3H, m) H arom; δ 6.43 (1H, s) H arom; δ 6.10 à 5.96 (2H, m) OCH_2O ; δ 5.13 (1H, s) H tert; δ 4.46 à 3.63 (11H, m) OCH_3 et H aliph; δ 3.53 à 3.13 (2H, m) OH phénol et alcool; δ 2.90 à 2.33 (4H, m) H benzyliques et tert.

Méthoxy-5 méthylènedioxy-6,7 (diméthoxy-3',5' hydroxy-4' phényl)-9 tétrahydro-3a,4,9,9a naphtho [2,3-c] furanone-1 (3H) 8

(*Ether méthylique de la* (\pm) - *iso* - α - *peltatine*). Dans un bicol de 50 cm^3 équipé d'une agitation magnétique et placé sous azote, on agite à TA une solution du mélange des deux alcools épimères **31** (0.6 g, 1.38 mmol) dans du chlorure de méthylène (10 cm^3) et on ajoute de l'acide trifluoroacétique (3.16 g, 27.77 mmol). Le mélange réactionnel est ainsi laissé pendant 5 h à TA avant d'être évaporé. Par trituration dans l'éther de l'huile sombre obtenue, il se forme des cristaux du composé **8** attendu, lesquels sont filtrés et séchés (0.45 g, 82%), $F = 256-257.5^\circ$ (CH_2Cl_2/Et_2O). Calc ($C_{22}H_{22}O_8$) C, 63.76; H, 5.35; O, 30.88. Tr C, 63.67; H, 5.33; O, 30.91%. SM M Calc 414.1314. Tr 414.1305. IR (Nujol) (cm^{-1}): 3480, 1790, 1615, 1520, 1265, 1210. RMN ($CDCl_3/DMSO$) (ppm): δ 8.10 (1H, s) H phénolique; δ 6.51 (2H, s) H arom; δ 6.06 (1H, s) H arom; δ 5.96 (2H, m) OCH_2O ; δ 4.56 (1H, dd, $J \approx 6$ Hz, 3 Hz) H aliph (3); δ 4.25 à 3.70 (2H, m) H tert (9) et H aliph (3'); δ 4.03 (3H, s) OCH_3 ; δ 3.81 (6H, s) OCH_3 ; δ 3.30 à 2.33 (4H, m) CH_2 benzylique et H tert.

BIBLIOGRAPHIE

- 1A. W. Schrecker et J. L. Hartwell, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5924 (1953).
- 2L. H. Klemm et P. S. Santhanam, *J. Org. Chem.* **33**, 1268 (1968).
- 3N. K. Kotchetkov, A. Y. Khorlin, O. G. Chizhov et V. I. Sheichenko, *Tetrahedron Letters* 730 (1961).
- 4E. Bianchi, K. Sheth et J. R. Cole, *Ibid.* 2759 (1969).
- 5S. B. Horwitz et J. D. Loier, *Lloydia* **40**, 82 (1977).
- 6L. H. Klemm, K. W. Gopinath, G. C. Karaboyas, G. L. Capp et D. H. Lee, *Tetrahedron* **20**, 871 (1964).
- 7M. Mallaiiah, B. G. Hazra et K. G. Das, *Indian J. Chem.* **20B**, May 1981.
- 8I. Smidrkal et I. Trojanek, *Z. Chem.* **13**, 214 (1973).
- 9J. M. Godfrey, M. V. Sargent et J. A. Alix, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1353 (1974).
- 10D. E. Janssen et C. V. Wilson, *Organic Syntheses* **4**, 547 (1963).
- 11S. Hunig et H. Schwarz, *Ann. Chem.* 131 (1956).
- 12N. W. Bristow, *J. Chem. Soc.* 513 (1957).
- 13E. Brown, R. Dhal et J. P. Robin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 557 (1978).
- 14D. L. Dreyer, *J. Org. Chem.* **35**, 2294 (1970).
- 15E. Brown, R. Dhal et J. P. Robin, *Tetrahedron Letters* 733 (1979).
- 16A. R. Surrey, *Organic Syntheses, Coll Vol.* **3**, 790 (1963).
- 17L. F. Fieser et M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*. Wiley, New York, Vol. I, 284 (1967); Vol. II, 154 (1967).
- 18W. Brownell et A. W. Weston, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4971 (1951).
- 19K. W. Merz et J. Fink, *Arch. Pharm.* **289**, 347 (1956).
- 20W. H. Perkin et V. M. Trikojus, *J. Chem. Soc.* **129**, 2925 (1926).
- 21X. Baker et R. I. Savage, *J. Chem. Soc.* 1602 (1938).
- 22W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, p. 290. Cambridge University Press (1971).
- 23K. N. Campbell, P. F. Hopper et B. K. Campbell, *J. Org. Chem.* **16**, 1736 (1951).
- 24R. Adams et J. Mathieu, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2120 (1948).